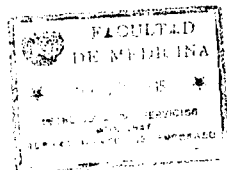


11217  
110  
2 EJ

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE  
MEXICO

## HIPERTENSION Y EMBARAZO

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER  
EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
PRESENTA:

*Dr. Raúl Humberto Perales Recio*

México D. F. a 27 de marzo de 1995.





## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**A mi madre.**

Por su amor y sus sabios consejos de toda la vida.

**A mi padre.**

Que desde las alturas me apoyó y me dió la fé.

**A mi esposa.**

Que con su cariño y su gran empeño, me impulsó durante la realización de este trabajo.

**A mis maestros, que con su sabiduría y consejos hicieron posible mi superación.**

## INDICE

I.	Introducción	3
II.	Historia de la Preeclampsia-Eclampsia	3
III.	Epidemiología	4
	1. Incidencia	4
	2. Morbi-Mortalidad	5
	a) Morbi-mortalidad materna	5
	b) Morbi-mortalidad perinatal	5
	3 Factores de riesgo	6
IV.	Hipertensión en el embarazo	6
	1. Concepto	6
	2. Clasificación (ACOG; 1972)	7
	a) Preeclampsia-Eclampsia	8
	b) Hipertensión asociada a embarazo (Hipertensión transitoria)	10
	c) Hipertensión Crónica	10
	d) Preeclampsia sobreagregada a hipertensión crónica	11
	3 Diagnóstico Diferencial	11
V.	Fisiopatología de la Enfermedad Hipertensiva Aguda del Embarazo	12
	1 Teorías	12
	a) Teoría de la toxina (SRAA)	12
	b) Teoría del Vasoespasmio	14
	c) Teoría de la Hipovolémia	15
	d) Teoría de las Prostaglandinas	15
	e) Teoría del daño endotelial	17
	f) Teoría de la hemostasis del Calcio	18
	g) Teoría Inmunológica	20
	h) Teoría de la herencia	21
	i) Teoría de la coagulación	22
	2 Sinopsis fisiopatológica	24
	3 Impacto Fetal	28
VI.	Presentación clínica de la enfermedad	29
	1 Signos y Síntomas	29
	a) Edema	31
	b) Proteinuria	31
	2 Patología de la Enfermedad hipertensiva Aguda del embarazo	31
	a) Hígado	31
	b) Riñón	32
	c) Sistema Nervioso Central	32
	d) Placenta	33
VII.	Diagnóstico clínico y de laboratorio	33
	1 Preeclampsia-eclampsia	34
	a) Anormalidades en la perfusión renal	34
	b) Parámetros de laboratorio	35

VIII.	Diagnóstico del estado fetal	36
	1 Ultrasonido	38
	2 Valoración de la frecuencia cardíaca fetal	38
	3 Flujometría Doppler	39
IX.	Prevención	39
	1 Procedimientos Nutricionales	39
	2 Procedimientos Educativos	41
X.	Tratamiento	41
	1 Tratamiento no farmacológico	42
	2 Tratamiento farmacológico conservador	43
	a) Alfa-metil dopa y clonidina	43
	b) Hidralacina	43
	c) Bloqueadores adrenérgicos alfa y beta	44
	d) Bloqueadores de canales de Calcio	45
	e) Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	45
	f) Diuréticos	46
	3 Tratamiento agresivo (urgencia medico-quirúrgica)	48
	a) Anticonvulsivantes	48
	- Sulfato de Magnesio	48
	- Fenitoína	49
	- Diacepam	50
	b) Antihipertensivos	50
	- Hidralacina	50
	- Diazóxido	50
	- Nitroprusiato de Sodio	51
	- Nifedipina	51
	- Expansión del volumen plasmático	51
XI.	Evolución y complicaciones de la Enfermedad Hipertensiva Aguda del Embarazo	53
	1 Síndrome de HELLP	53
	2 Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinsera	55
	3 Complicaciones neurológicas	55
	4 Edema pulmonar	56
	5 Insuficiencia Renal Aguda	57
	6 Rotura de Hematoma Hepático Subcapsular	58
	7 Paro cardiovascular	59
	8 Otras complicaciones	59
	a) Desprendimiento de retina	59
	b) Convulsiones postparto	60
XII.	Pronóstico	60
XIII.	Conclusiones	60
XIV.	Referencias Bibliográficas	62

## INTRODUCCION

### Embarazo e Hipertensión.

Los trastornos hipertensivos, además de ser las complicaciones médicas más frecuentes de la gestación, constituyen una causa importante de muerte materna y perinatal a nivel mundial.

En la actualidad, es un gran problema de salud, ya que afecta a la paciente embarazada, sin importar raza, estatus económico, ni región, habiendo predisposición por cierto tipo de pacientes.

Durante los últimos diez años se han sucedido progresos notables en los conocimientos de la fisiopatología, la detección temprana, el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de estos trastornos.

Dado que la hipertensión en el embarazo es un tema de mucha controversia, tanto en su etiología como en su diagnóstico y tratamiento, pretendo por medio de esta revisión hacer notar los puntos más importantes, que ameritan actualización periódica.

Este trabajo tiene por objeto sintetizar los conocimientos que hay sobre el tema, tanto desde el punto de vista histórico como de los tratamientos que se realizan en la actualidad, comparando terapéuticas antiguas con las actuales.

Para tal revisión se adquirió información de artículos desde muy antiguos hasta los más recientemente publicados en libros y revistas de Medicina Interna y Gineco-Obstetricia, haciendo hincapié en las teorías fisiopatológicas y los diversos tipos de tratamiento.

La Hipertensión en el embarazo, conocida también como Toxemia del embarazo, es una enfermedad que involucra múltiples aparatos y sistemas del organismo y que ocurre principalmente en la segunda mitad de la gestación. Ha recibido innumerables nombres, y es uno de los procesos patológicos del embarazo que causa gran morbi-mortalidad materno-fetal.

Aún se desconoce la etiología de la Preeclampsia, sin embargo en los últimos años han ocurrido avances importantes con respecto a su patogenia, detección temprana, prevención y tratamiento. En la actualidad se cuenta con tecnología avanzada que permite el estudio más a fondo de las probables teorías de la Preeclampsia.

Hablaremos de la gran diversidad de teorías, en cuanto a su etiología y de la gran cantidad de manejos terapéuticos que existen en la actualidad, comparando la diversidad de medicamentos para su tratamiento, y analizando sus ventajas y desventajas.

Así mismo enfatizaremos, la importancia de un manejo adecuado y oportuno para la detección y tratamiento de la enfermedad, con el fin de evitar un impacto mayormente deletéreo sobre la madre y el producto de la concepción.

### HISTORIA DE LA PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA

La Enfermedad Hipertensiva Aguda del Embarazo (EHA), es un padecimiento que acompaña a la humanidad desde tiempos remotos. Se describe su existencia en escritos procedentes de la Grecia antigua, es decir, en los orígenes de la cultura occidental y así mismo se encuentran alusiones a ella en escritos procedentes de las más diversas culturas antiguas.

La Hipertensión Aguda del Embarazo (HAE), es así un problema de salud que se ha extendido longitudinalmente (a través del tiempo), y horizontalmente (en las distintas razas), en la especie humana, y si bien se han logrado progresos significativos en las últimas décadas en el conocimiento de su fisiopatología,

sin embargo su etiología, prevención y tratamiento siguen siendo inciertos.

En los informes históricos más antiguos de que se tiene conocimiento, recopilados hace tres siglos (1686 en Europa), se creía que la hipertensión en el embarazo se debía a una serie de desechos tóxicos placentarios y fetales que pasaban al torrente sanguíneo de la madre, por lo que su tratamiento era realizar flebotomías masivas y repetidas para mejorar las plétoras (actualmente el edema), y para extraer productos de desecho o toxinas circulantes. Por esto a la enfermedad se le asignó el nombre de Toxemia, y puesto que esta patología solo se observa en mujeres embarazadas, se le dió el nombre de Toxemia del embarazo.

Posteriormente se instituyeron una gran variedad de tratamientos "racionales", ya que años más tarde esta alteración la atribuyeron a la compresión de las venas renales, riñones y ureteres por el útero gestante, para lo cual colocaban a la paciente boca abajo sobre un colchón, o suspensión ventral del útero; otros cateterizaban los ureteres o los transplantaban a una asa intestinal, para la desviación de la orina.

El aumento de la presión intracraneal que ocurre en algunas pacientes con Preeclampsia lo combatían con la extracción del líquido cefalorraquídeo, por punción cisternal o ventricular y por medio de craneotomías.

En algunas ocasiones asociaban a la preeclampsia con mola hidatidiforme y la presencia de quistes de cuerpo lúteo por lo que el tratamiento se realizaba con ooforectomía bilateral.

No fué sino hasta 1930 en que se instituyó el legrado uterino con el propósito de remover la fuente de la toxina en esta patología. Se consideró que la fuente de toxinas era a partir de las proteínas y desde entonces hasta 1945 se recomendaba una dieta baja en proteínas. (1).

Las medidas que se tomaron para extraer las "toxinas", incluyeron las purgas, inducción del vómito, grandes irrigaciones colónicas, lavados gástricos, drogas sudoríficas, diuréticos, y más recientemente drogas saluréticas, para remover el sodio "tóxico". La lista de medicamentos que se han utilizado sería tan larga que agotaría las antiguas farmacopeas.

Como se puede ver la gran variación en el tratamiento implica las múltiples teorías en cuanto a su etiología, y que todo tratamiento utilizado en algún tiempo era lógico a la luz de algunas hipótesis respecto a la causa de la Preeclampsia.

Esto es más de lo que podemos decir de muchos de nuestros métodos actuales, que son empíricos, demasiado a menudo sintomáticos y en algunos aspectos basados sobre la magia imitativa. El tratamiento sintomático no ataca la causa por lo tanto mientras no se descubra la base etiológica de esta patología el tratamiento continuara siendo sintomático o, cuando más, fisiopatológico.

## EPIDEMIOLOGIA

### Incidencia

Las situaciones demográficas, raza, y habitus de la paciente pueden modificar la incidencia de la Enfermedad Hipertensiva del Embarazo.

Es una enfermedad de primigestas llegando a abarcar el 85 %, y solo un 14-20 % son gestantes múltiples. Suele afectar al 25% de las mujeres con hipertensión crónica, nefropatía crónica o ambos. (3).

Se ha observado mayor incidencia en las zonas rurales comparada con la población urbana, así mismo se observa mayor predisposición en las razas negras y oriental, en las pacientes obesas, en primigestas y en pacientes con algunas enfermedades concomitantes.

Se dice que la incidencia y prevalencia combinada de las distintas afecciones hipertensivas del embarazo es de aproximadamente del 6 - 8 %, con amplias variaciones que dependen fundamentalmente de la población de riesgo, del rigor de las observaciones y principalmente de quien hace el diagnóstico (2).

En México su frecuencia oscila alrededor del 8 %, correspondiendo a 1.75 % a eclampsia; 3.75 % a preeclampsia severa y 94.5 % a preeclampsia leve (4).

### **Morbi-Mortalidad**

El estudio de esta entidad es de vital importancia ya que:

- 1.- Es la principal causa de mortalidad perinatal.
- 2.- Es la segunda causa de muerte materna en los Estados Unidos.
- 3.- Generalmente se asocia a retardo en el crecimiento intrauterino.
- 4.- Se asocia con una alta tendencia a retraso mental en el producto que sobrevive.

### Morbi-mortalidad materna

Históricamente las tres principales causas de muerte materna han sido la sépsis, la hemorragia y las afecciones hipertensivas (enfermedad vascular cerebral).

El porcentaje de mortalidad materna ha disminuido en más del 98% en el siglo actual con paralelas reducciones en las tres causas. Muchas de las reducciones de las muertes por sepsis son atribuidas a los antimicrobianos y las muertes por hemorragias a las transfusiones y banco de sangre. Actualmente la afección hipertensiva en el SNC (Eclampsia) es la causa más frecuente de muerte materna, en la cual la hemorragia cerebral constituye el 15 - 20% de las muertes maternas; Otros autores reportan hasta un 50% de las muertes causadas por hemorragia cerebral (5).

La mortalidad materna en la Eclampsia fue variando desde el 70% hace un siglo, cerca de 20% hace 50 años, hasta ahora en que probablemente es menor al 5% en los principales centros obstétricos.

### Morbi-mortalidad perinatal

La recuperación perinatal ha mejorado en los últimos años, aunque no tanto como la mortalidad materna. Muchas de las muertes neonatales son atribuibles al nacimiento prematuro y desnutrición, cuya incidencia aumenta en las afecciones hipertensivas del embarazo.

La misma prematuridad y desnutrición tienen como consecuencia, el que el producto tenga que permanecer mayor tiempo en la Unidad de Cuidados Intensivos, aumentando así la tasa de infecciones intrahospitalarias. Otra de las causas de prematuridad y que es atribuible a problemas hipertensivos es el desprendimiento prematuro de placenta.

La única estadística que se tiene reciente es la publicada por Chesley en 1978 (6), en la que se informa una mortalidad perinatal en pacientes con preeclampsia que varía de 2.4 a un 22.2 con un promedio de 12.5. Esta amplia variación confirma la poca confiabilidad del promedio.



## Factores de riesgo

La preeclampsia es una enfermedad progresiva, por lo que las mujeres que reciben atención prenatal ineficiente pueden evolucionar a su forma más severa "la eclampsia".

Ya que la atención prenatal se debe realizar a toda mujer embarazada, se han reconocido después de múltiples observaciones, algunos factores de riesgo, los cuales predisponen con mayor frecuencia a la preeclampsia:

- I) Factores constitucionales y ambientales:
  - Primigestas jóvenes (menores de 20 años)
  - Primigestas añosas (mayores de 35 años)
  - Embarazadas solteras
  - Embarazadas trabajadoras (obreras)
  - Mujeres desnutridas anémicas, o hipoproteinélicas
  - Mujeres con antecedentes de muerte fetal
  - Mujeres con historia familiar de Hipertensión Arterial
  - Mujeres con antecedentes familiares de Preeclampsia -eclampsia
  
- II) Factores que causan sobredistensión uterina:
  - Grandes multiparas
  - Embarazo múltiple
  - Polihidramnios
  - Enfermedad trofoblástica previa o actual
  
- III) Patología materna concomitante del embarazo
  - Mujeres Cardíopatas
  - Mujeres con hipertensión arterial crónica
  - Mujeres nefróticas y/o diabéticas
  - Mujeres con antecedentes de Toxemia
  - Mujeres con antecedentes de Abruption Placentae
  - Mujeres con Síndrome Antifosfolípidos primario
  - Mujer con Isoimmunización al RH (Hidrops Fetalis) (7)

Estos factores de riesgo se discutirán al abordar las múltiples teorías fisiopatológicas de esta entidad nosológica.

## HIPERTENSION EN EL EMBARAZO

### 1.- Concepto

Para definir el concepto de hipertensión esencial es necesario tomar en cuenta los diferentes criterios que se han empleado al respecto. Desafortunadamente no hay uniformidad en la técnica empleada para medir la presión arterial entre los distintos centros hospitalarios, como tampoco la hay en cuanto a la posición en que debe de ser medida, ni respecto al ruido de Korotkoff que debe de ser tomado como referencia, ya sea el cuarto o quinto ruido.

La OMS (8), recomienda el 4o ruido mientras que el High Blood Pressure Council (9) de USA

recomienda el 5o ruido. La variación entre los dos puede ser de hasta 10 mm de Hg, por tal motivo puede haber duda para el diagnóstico específico de Preeclampsia, ya que en muchas embarazadas (75%), el 5o ruido se sigue escuchando sin haber desaparición de este al descender la presión en el esfigmomanómetro. (10).

La Hipertensión se diagnostica al encontrar una elevación sistólica de 30 mm de Hg, por arriba de la basal o más de 15 mm de Hg en la diastólica, en dos tomas consecutivas con un intervalo de 6 horas. Otra forma de diagnosticarla es el encontrar presiones de 140/90 mm de Hg o más, también en más de dos tomas con un mismo intervalo de tiempo.

Para poder definir los términos y la clasificación de la hipertensión en el embarazo, es indispensable recordar que en un embarazo normal las presiones varían de acuerdo a la edad gestacional, posición de la paciente, medio ambiente, estado emocional, actividad física, y hora del día. (11).

La Preeclampsia es un conjunto mal definido de signos y síntomas clínicos que no es exclusivo ni preciso. El principal signo de la enfermedad es la hipertensión. Múltiples organizaciones han intentado definir criterios para el diagnóstico, entre ellas el Committee of Maternal Welfare (CMW) of the American College of Obstetrics and Gynecologists (ACOG), la International Society for the study of Hypertension in Pregnancy, y el más reciente The High Blood Pressure Education Program Working Group, dentro del cual el High Blood Pressure in Pregnancy aceptó lo propuesto por la ACOG en cuyo criterio para el diagnóstico de la enfermedad hipertensiva del embarazo (HAE) se incluye el aumento de la presión arterial acompañada de proteinuria y/o edema.

Para el diagnóstico de preeclampsia se requieren los parámetros de hipertensión esencial, aunque en caso de que no se conozcan las cifras previas de la paciente, una presión de 140/90 mm de Hg es más que suficiente.

Se debe de tomar en cuenta que en estudios recientes y que desde 1976 Friedman, corrobora que durante el embarazo hay variaciones normales de valores tensionales. El aumento promedio de la presión arterial diastólica entre las 24 y 40 semanas de gestación es de casi 20 mm de Hg y se presenta en el 57% de las primigestas. (12).

En 1976 Friedman demostró con 50,000 pacientes que es normal encontrar embarazadas con presiones de hasta 125/75 mm de Hg antes de la semana 32 y que después de ésta pueden elevarse hasta 85 mm de Hg, sin embargo cada caso debe individualizarse. Por lo tanto el grado de elevación es más importante que el valor absoluto. (13).

#### **Clasificación de la Hipertensión en el embarazo**

El sistema propuesto por la ACOG en 1972, a pesar de que es imperfecto, se ha utilizado mundialmente durante un largo tiempo y tiene la ventaja de ser claro y simple.

De acuerdo a esta terminología las mujeres con elevación de la presión arterial pueden caer en estos cuatro grandes grupos: (14).

- 1.- Preeclampsia-eclampsia.
- 2.- Hipertensión transitoria o hipertensión asociada al embarazo.
- 3.- Hipertensión Crónica.
- 4.- Preeclampsia agregada a hipertensión crónica.

Se han descrito otras clasificaciones, tales como la de American Committee of Maternal Welfare que aquí en México es utilizada por varias Instituciones (Instituto Nacional de Perinatología) 1994, (15) y se define esta como:

- 1- Enfermedad Hipertensiva Aguda del embarazo (EHAE) que aparece después de la vigésima semana de gestación.
  - a) Preeclampsia
    - Leve
    - Aguda
  - b) Eclampsia
- 2- Enfermedad vascular crónica hipertensiva con embarazo (hipertensión esencial).
  - a) Sin preeclampsia o eclampsia sobreagregada (no hay exacerbadón de la hipertensión, ni aparición de proteinuria)
    - Hipertensión comprobada antes del embarazo
    - hipertensión descubierta durante el embarazo (antes de las 20 semanas de gestación)
  - b) Preeclampsia o eclampsia sobreagregada en la que existe exaservación de la hipertensión, aparece proteinuria.
- 3- Toxemia recurrente.
- 4- Toxemia no clasificada (datos insuficientes para dar un diagnóstico preciso).

De acuerdo a las clasificaciones de esta revisión nos limitaremos a definir lo propuesto por la ACOG y que en 1990 fuera reafirmada por la National High Blood Pressure Education Working Group.

Así mismo, debido a la gran cantidad de nombres que ha recibido esta situación patológica (Toxemia, Preeclampsia-eclampsia, hipertensión del embarazo, Hipertensión asociada al embarazo), nos limitaremos para fines prácticos denominarla Enfermedad hipertensiva Aguda del embarazo (EHAE o HAE).

#### Preeclampsia-eclampsia

Es la elevación de la presión arterial en mujeres que tienen más de 20 semanas de gestación (o más temprano en caso de mola o hidrops). Es determinada por un aumento en la tensión arterial, proteinuria, edema o ambos.

Se puede determinar si la paciente tuviese dos o más de los siguientes datos: (16), (17).

- 1.- Tensión sistólica de 140 mm de Hg o más.
- 2.- Tensión diastólica de 90 mm de Hg o más.
- 3.- Tensión sistólica de más de 30 mm de Hg sobre la basal.
- 4.- Tensión diastólica de más de 15 mm de Hg sobre la basal.
- 5.- Tensión arterial media de más de 106 mm de Hg  
( Todo esto en por lo menos dos tomas con un intervalo de tiempo de 6 horas).
- 6.- Proteinuria de más de 300 mg en orina de 24 horas o (+)
- 7.- Edema persistente de cara o extremidades.

Los últimos dos puntos son muy inespecíficos pero sensibles para el diagnóstico de Preeclampsia. La proteinuria es una manifestación tardía de la enfermedad, aunque es el signo más sugestivo u ominoso de la preeclampsia (18). El edema ha sido descrito como uno de los signos tempranos de la preeclampsia, aunque se sabe que el 85% de las embarazadas lo presentan y tendrán un embarazo normal, y solo el 15% de estas tendrán preeclampsia.

El edema es generalmente fisiológico, aunque cuando se acompaña de hipertensión y/o proteinuria la tasa de mortalidad perinatal aumenta. (19).

De acuerdo a esta introducción, hay algunos signos de particular interés en la preeclampsia que nos darán la oportunidad de subclasificarla en: leve, moderada y severa. Estos signos son:

<b>PREECLAMPSIA</b>			
	<b>LEVE</b>	<b>MODERADA</b>	<b>SEVERA</b>
Presión Sanguínea	0/80-140/95	150/100-160/110	>160/110
TA media	93.3-110	116-127	128 o >
<b>CLINICA:</b>			
Edema	+	++	+++
Reflejos	normales	hiperreflexia +	hiperreflexia +++
Visión	normal	alteración incipiente	escolomas, amaurosis, perdida de visión
Cefalea	+	++	+++
Dolor Epigástrico	-	-	+
<b>LABORATORIO:</b>			
Proteínas en orina/24 horas	500mg-2g	2g-5g	> 5g
Creatinina	1mg/100ml	1-1.6 mg/100ml	> 1.6mg/100ml
Plaquetas	normales	trombocitopenia leve	< 100,000
Enzimas hepáticas	normales	elevación incipiente	elevadas

### Eclampsia

Es la presencia de convulsiones o estado de coma, por lo general ambos en una paciente embarazada o en el puerperio inmediato ( antes de las primeras 4 semanas de puerperio), (20) que tenga hipertensión, con proteinuria o edema y sin alguna otra causa que pueda desencadenar convulsiones.

Hay algunos datos clínicos de la Preeclampsia que nos pueden sugerir la eclampsia inminente como son uno o más de los siguientes datos: (21)

- 1.- Tensión arterial sistólica mayor de 185 mm de Hg y diastólica mayor de 110 mm de Hg.
- 2.- Proteinuria de > 10 g/litro.
- 3.- Estupor sin llegar a la inconciencia.
- 4.- Náusea o vómito.
- 5.- Pérdida parcial o total de la visión.
- 6.- Dolor en barra en epigastrio.
- 7.- Hiperreflexia generalizada.

#### Hipertensión Asociada a embarazo (hipertensión transitoria)

Esta entidad se basa en el desarrollo de la elevación de la presión arterial durante el embarazo, o en las primeras 24 horas del posparto, sin ningún otro signo de preeclampsia o hipertensión esencial previa. Esta entidad generalmente es predictora del desarrollo posterior de Hipertensión Arterial esencial.

Generalmente el diagnóstico es retrospectivo, por lo que las pacientes deben de ser tratadas como preeclámpicas y de acuerdo a la severidad en la que se encuentran. (22).

La etiología de esta entidad se desconoce, y su pronóstico inmediato parece ser benigno, ya que la presión arterial regresa a valores normales. Esta forma de hipertensión tiende a recurrir en embarazo futuros. (23)

#### Hipertensión Crónica

Esta se define como el aumento de la presión arterial observable y presente antes de que la mujer se embarace o aquella que se diagnostica antes de las 20 semanas de gestación. Se define como hipertensión arterial a aquella con cifras iguales o mayores a 140/90 mm de Hg. También se define como hipertensión arterial crónica aquella enfermedad que se diagnostica por primera vez durante el embarazo y que persiste después de los 42 días de puerperio. (24)

Algunas veces el diagnóstico se dificulta por los grandes cambios y variabilidad de la tensión arterial durante el segundo trimestre.

De la hipertensión arterial crónica durante el embarazo corresponden a hipertensión arterial idiopática o esencial el 90%; y secundaria el 10%, cuyas causas pueden ser de origen renal, enfermedades de la colágena; endocrinopatías o enfermedades vasculares, tales como el Aldosteronismo primario; Estenosis de la arteria renal; Coartación de la aorta y Feocromocitoma.

Dentro de esta enfermedad hay pacientes que se catalogan como de alto riesgo: (25), (26).

- a) Edad de la gestante mayor de 40 años.
- b) Duración de más de 15 años con hipertensión arterial.
- c) Tensión arterial mayor de 160/110 mm de Hg al inicio del embarazo.
- d) Diabetes mellitus (Clase B-F)
- e) Nefropatías.
- f) Cardiomiopatías.
- g) Enfermedades del tejido conectivo.
- h) Coartación de la aorta.

Esta forma de enfermedad incluye aproximadamente un tercio de las enfermedades hipertensivas del embarazo. (27), (28)

Toda presión diastólica mayor de 90 mm de Hg en pacientes no embarazadas es un signo premoritorio de hipertensión arterial esencial. Las mujeres que presentan hipertensión en la segunda mitad del embarazo sin otras manifestaciones de toxemia (edema, proteinuria e hiperuricemia) son sospechosas de una hipertensión arterial esencial que se enmascara por el embarazo y una gran proporción de ellas siguen siendo hipertensas en forma permanente con posterioridad. (29).

La probabilidad de toxemia aumenta entre 2 y 7 veces más si existe una hipertensión esencial de fondo, pero la hipertensión arterial esencial suele asociarse con un embarazo sin novedades si se controla la tensión arterial. (30).

#### Preeclampsia Sobreagregada a hipertensión Crónica

Para definir este cuadro es necesario conocer la presencia de hipertensión crónica en la paciente.

La definición es la elevación de la tensión arterial sistólica a más de 30 mm de Hg sobre la basal y/o más de 15 mm de Hg de la diastólica sobre la basal. Tomando en cuenta que la paciente ya de por sí presentaba elevación de la tensión arterial, además debe agregarse la presencia de proteinuria y/o edema. Si se agrega al cuadro oliguria, y coagulopatía, puede ser un gran riesgo para la vida y debe ser considerada como una emergencia médica.

Esta combinación de hipertensión arterial Crónica y preeclampsia tiene muy mal pronóstico para el feto y con gran probabilidad de que recurra en embarazos posteriores.

La incidencia de preeclampsia sobreagregada en mujeres con hipertensión arterial crónica oscila entre 4.7% al 52%. (31).

Las mujeres en esta categoría están bajo un riesgo elevado de presentar insuficiencia cardíaca congestiva; hemorragia intracraneal e insuficiencia renal crónica (ya sea necrosis tubular aguda o necrosis cortical).

#### **Diagnóstico Diferencial**

El diagnóstico diferencial de hipertensión en el embarazo se basa principalmente en la historia clínica y las alteraciones de laboratorio que se encuentran durante la enfermedad. Generalmente es difícil hacer un diagnóstico diferencial debido a las pocas tomas de presión arterial que se les realiza a las pacientes en sus visitas prenatales y aún más, cuando llegan a ver al médico con un embarazo avanzado ya que no contamos con presiones basales desde antes de que la paciente se embarazara.

Un diagnóstico preciso es indispensable para el mejor manejo de la entidad, así como para el pronóstico de embarazos posteriores.

Durante el tercer trimestre la hipertensión se define como una presión mayor de 140/90 mm de Hg o un aumento de 30 mm de Hg de sistólica sobre la basal y 15 mm de Hg de diastólica sobre la basal con un intervalo de 6 horas.

Una historia de hipertensión antes de la concepción o su hallazgo antes de la semana 20 de gestación denota una Hipertensión arterial crónica.

Pacientes con hipertensión crónica pueden tener mayor reducción de la tensión arterial cuando se

embarazan, que una mujer no hipertensa (32). Como consecuencia, si una mujer es vista por primera vez durante la mitad de su embarazo, puede tener presión "normal" y por lo tanto el diagnóstico se nos puede escapar.

La preeclampsia en el embarazo temprano (entre las 20 y 30 semanas de gestación) generalmente nos indica una enfermedad grave de base, ya sea de origen renal o intrauterino, como embarazos molares, etc. (33).

Para el diagnóstico de hipertensión transitoria, éste tendrá que realizarse de manera retrospectiva si la paciente es vista por primera vez después de la segunda mitad de su embarazo.

Se han utilizado métodos para diferenciar entre los tipos de hipertensión en el embarazo y uno de estos, que además de invasor es poco sensible e inespecífico, es la biopsia renal la cual indica un diagnóstico incorrecto de preeclampsia en 25% de las nulíparas y en 75% de las multíparas (34). Por otra parte dicho estudio no está indicado durante el embarazo dada la morbilidad materna que acarrea.

Se han tratado de encontrar otros recursos sin mucha relevancia, para el diagnóstico de preeclampsia pura y la sobreagregada. Estos incluyen la medición de Antitrombina III sérica, (35), hierro sérico, carboxihemoglobina, la excreción urinaria de Calcio y las mediciones de ácido úrico en suero (36).

## FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSION AGUDA DEL EMBARAZO

### Teorías

#### Teoría de la toxina (SRAA)

Una de las primeras teorías de la iniciación de la preeclampsia es la del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA). Esta se basó en la naturaleza de la hipertensión que aparece durante el embarazo, la cual sugería un incremento anormal de la tensión arterial por algún factor humoral que ocasionaba espasmo del árbol vascular; a este factor se le dió el nombre de "TOXINA"; y por tales motivos recibió el nombre de Toxemia del embarazo.

La mayor parte de los estudios publicados han indicado que la actividad y la concentración de renina plasmática quedan abatidos en mujeres con enfermedad hipertensiva proteinúrica del embarazo, (37). La hipertensión de dicho síndrome quizá resulta del predominio de los efectos presores de los tres sistemas de esta índole, más importantes en el organismo (SRAA, SNC, y Vasopresina), ya que se pierde la capacidad antagonista de los autacoides vasodilatadores.

Las posibles razones de la disminución de la concentración de la actividad de renina plasmática en la preeclampsia severa incluyen:

- 1.- La "normalización" de la reactividad vascular a Angiotensina II, y en consecuencia la mayor eficacia de la retroalimentación negativa de la Angiotensina II en el aparato yuxtaglomerular.
- 2.- La producción deficiente de Pgl<sub>2</sub>.
- 3.- El menor nivel de Calcio ionizado sanguíneo en la preeclampsia.

En fechas recientes se han observado mayores niveles de enzima convertidora de angiotensina (ECA), (38). Se observó también que el MgSO<sub>4</sub> disminuía los niveles de ECA.

Se planteó la hipótesis de que el incremento de esta enzima se debía a perturbaciones del endotelio de los vasos sanguíneos finos. Los mayores niveles de enzima convertidora de angiotensina hace que aumente la inactivación de la bradicipina y producen un incremento local en la generación de Angiotensina

II. Figura I. (39).

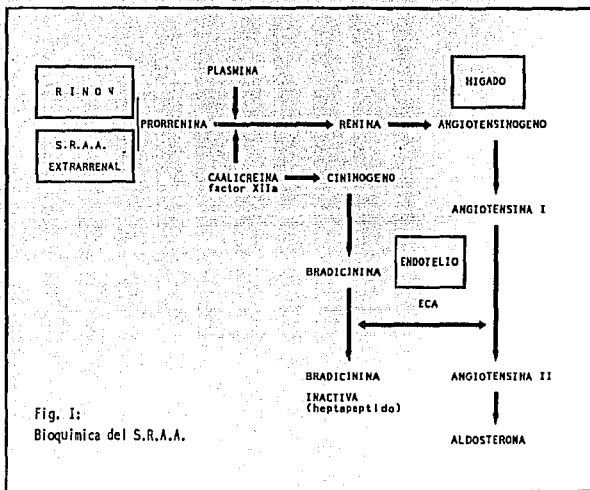


Fig. I:  
Bioquímica del S.R.A.A.

En 1988 se demostraron patrones similares entre la actividad de renina plasmática (PRA) y la concentración de renina plasmática (PRC), con disminución de los niveles de Angiotensina II plasmáticos en la preeclampsia severa (42). Algunos autores han encontrado una disminución del 25% de los niveles de Angiotensina II en mujeres con preeclampsia, en comparación con los observados en embarazadas normotensas.



La paciente preecláptica pierde la capacidad de responder, o hay insensibilidad vascular o fisiológica, a la Angiotensina II.

Se demostró que alrededor de las 22 semanas de gestación la reactividad presora a la Angiotensina II aumenta significativamente en mujeres destinadas a presentar preeclampsia, antes de que comience la hipertensión y otras anomalías como la disminución de volumen plasmático. (43)

La pérdida de la resistencia vascular al efecto presor de Angiotensina II se acompaña de la disminución en las concentraciones de la actividad y la concentración de renina plasmática, Angiotensina II, así como Aldosterona y aparece independientemente de los cambios inducidos con el estado volumétrico vascular. Probablemente la pérdida progresiva de la resistencia a la Angiotensina II antes de la aparición de las manifestaciones clínicas de la preeclampsia, sea consecuencia de una producción inadecuada de prostaglandinas vasodilatadoras por el tejido vascular.

Se han mencionado otros factores que aumentan la reactividad vascular a la poca presencia de Angiotensina II, como son el desequilibrio entre Prostaciclina-tromboxano, así como la producción deficiente de EDRF (Factor relajante derivado de endotelio). (44).

Durante largo tiempo se consideró que la renina era una enzima exclusiva del riñón, sin embargo se llegó a investigar su producción en glándulas salivales, suprarrenales, útero, placenta, ovarios testículos, vasos sanguíneos y cerebro. (45).

No se ha dilucidado la función de la renina uterina. Probablemente sea la de regulación de la circulación uteroplacentaria, por medio de la producción local de angiotensina II y la producción local inferior de Prostaglandinas I2, E2 y quizá EDRF.

### Teoría del Vasoespasmo

La característica fisiopatológica más importante en la preeclampsia es el aumento en la resistencia vascular periférica "el vasoespasmo", este es en parte, el resultado de una respuesta exagerada a las sustancias vasoactivas constríctoras (Angiotensina II y Catecolaminas), y posiblemente a una alteración en el balance entre tromboxano y prostaciclina (46).

Las consecuencias del vasoespasmo a nivel materno son de hipoperfusión a diferentes órganos de la economía con la consecuente lesión a los principales órganos: riñón, hígado, cerebro y corazón. A nivel fetal la consecuencia es también una hipoperfusión útero-placentaria y por consiguiente una disminución en el volumen materno-fetal, produciendo de esta manera un retardo en el crecimiento intrauterino.

El vasoespasmo y el daño vascular que causa lesión celular, así como hipoxia local de los tejidos vecinos probablemente predispongan a la hemorragia, necrosis y otras alteraciones a los órganos distantes en la preeclampsia severa.

Una de las principales causas del aumento en la morbi-mortalidad perinatal, en pacientes con preeclampsia, es el compromiso placentario debido al vasoespasmo que compromete la circulación y perfusión de la misma. (47).

La razón exacta del aumento en la resistencia vascular periférica permanece siendo un misterio.

Un módulo experimental que se empleó para demostrar la teoría del vasoespasmo fue realizada por Cavanagh y cols. entre 1968 y 1984, utilizando un primate, al cual, se le practicó ligadura de arterias ováricas y/o uterinas provocando "un modelo de toxemia". Se concluyó que esta hipoperfusión uteroplacentaria, provocaba la liberación de angiotensina II uterina y por consiguiente un vasoespasmo generalizado. Encontraron al mismo tiempo que las concentraciones plasmáticas periféricas de angiotensina II estaban disminuidas, mientras que en la circulación peri-uterina, es decir, venas uterinas y ováricas se encontraba aumentada, explicando así el por que de la disminución paradójica de vasoconstrictores en la preeclampsia

en sangre periférica.

Un estudio en 1989, (48) demostró la posibilidad de un aumento de adrenorreceptores alfa y beta a nivel arteriolar en la mujer que cursa con preeclampsia, aunque nunca se llegó a un acuerdo.

Otro factor que se le ha atribuido relación en cuanto a la vasoconstricción sistémica, es la endotelina (49) un péptido derivado del endotelio vascular, al cual, se le han encontrado actividades vasoactivas potentes. Se encontró que este péptido se encuentra elevado en pacientes que tienen preeclampsia, estos valores rápidamente regresan a sus valores normales en las primeras 48 horas de puerperio.

### Teoría de la Hipovolemia

El incremento del volumen plasmático que puede llegar al 50% del valor pregestacional en el embarazo normal, es menor o no se manifiesta en la preeclampsia. El volumen eritrocítico no cambia en tal situación, de tal manera que a menudo hay incremento del hematocrito (50). Hay diversas publicaciones en las que se ha señalado que el gasto cardíaco en la preeclampsia aumenta, (51), es normal (52), o disminuye (53). Los signos hemodinámicos en la preeclampsia, a diferencia a los observados en el embarazo normal, pueden describirse sobre tales bases como: bajo volumen, alta presión, y elevada resistencia.

Estas discrepancias en los resultados, quizá reflejan diferencias en la intensidad y duración de la enfermedad, y así como el tratamiento (soluciones endovenosas, sulfato de Magnesio y antihipertensivos), antes del momento de la medición y vigilancia, o durante el, y otros problemas médicos subyacentes.

Aún con todos los datos obtenidos sigue siendo una controversia en relación al volumen plasmático en la paciente preecláptica. En fechas recientes muchos estudios informan que las preeclápticas tienen cifras elevadas del factor natriurético auricular (54).

Si el volumen plasmático estuviera disminuido, fisiológicamente sería de esperar el hallazgo de cifras reducidas de factor natriurético auricular que promoviera la retención de agua y sodio.

A pesar de estos informes, se ratifica que en la paciente con preeclampsia el volumen plasmático está disminuido constantemente, y que todas las variaciones de gasto normal y alto son consecuencia del tratamiento previo de la enfermedad (55).

En mujeres con preeclampsia, el volumen plasmático es 30 - 40% menor que el de la embarazada sana normal, de similar edad gestacional. No se sabe si la disminución del volumen plasmático es causa o resultado de la vasoconstricción generalizada. (56).

### Teoría de las prostaglandinas

Por muchos años, se conjeturó sobre el papel que desempeñan los vasodilatadores endógenos en el control de la presión sanguínea. En 1932 Von Euler en Suecia y Goldblatt en Inglaterra descubrieron un lípido vasodilatador en el líquido de las vesículas seminales del carnero, y lo denominaron prostaglandina. Este suceso suscitó escaso interés, hasta después de 1950, cuando se emprendió el estudio bioquímico de estas. Si bien todavía, no se ha resuelto su papel en el control de la presión sanguínea, varias observaciones sugieren que la síntesis de prostaglandinas interviene en el control de la tensión arterial, en particular durante la gestación.

Las Prostaglandinas son derivados de ácidos grasos de 20 carbonos dotados de un anillo ciclopentano. El precursor de éstas es el ácido araquidónico que se libera a partir de los fosfolípidos y triglicéridos por acción de una fosfolipasa, posteriormente por un proceso de oxidación por la enzima

ciclooxigenasa se transforma en un compuesto intermediario inestable, la P<sub>g</sub>H<sub>2</sub> que se convierte enzimáticamente en uno de varios lípidos que poseen actividad biológica.

Figura II:

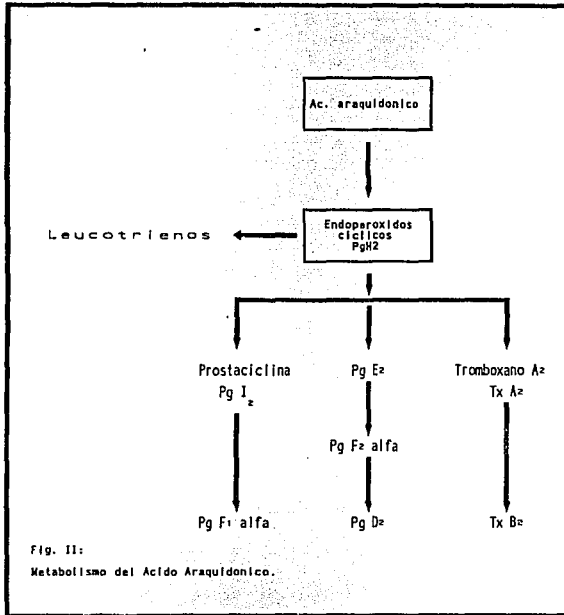


Fig. II:  
Metabolismo del Acido Araquidónico.

En la pared de los vasos sanguíneos la P<sub>g</sub>H<sub>2</sub> se convierte en P<sub>g</sub>I<sub>2</sub> o prostaciclina, vasodilatadora que antagoniza el efecto constríctor de la angiotensina II y noradrenalina

Durante el embarazo normal la producción de prostaglandinas se encuentra elevada, sin conocerse su origen.

La hipótesis de que las prostaglandinas vasodilatadoras son las encargadas de los cambios

hemodinámicos en el embarazo normal han hecho pensar que la deficiencia de tales sustancias sea la causa de las alteraciones hemodinámicas de la preeclampsia (57). Estudios recientes se han orientado más a diferencias en la producción o acumulación de Pgl2 y TxA2, en preeclámpticas y pacientes normales. Estos datos se expresan en forma de proporción TxA2/Pgl2. Se ha demostrado aumento de la proporción antes señalada en la sangre venosa periférica (58), en la orina de la gestante, en la orina del feto, en líquido amniótico, (59) y en la placenta de gestantes preeclámpticas.

Las prostaglandinas a menudo actúan como mediadores y no como agonistas primarios, por ello, es probable que la alteración de la proporción TxA2/Pgl2 en la preeclámptica sea un fenómeno secundario y no un defecto primario en la síntesis o en el metabolismo de las prostaglandinas.

El tromboxano, un derivado de los lípidos también producido a partir del metabolismo del ácido araquidónico, tiene efectos opuestos a la prostaciclina como vasoconstrictor y promotor de la agregación plaquetaria; su producción principal se origina a partir de la plaqueta.

La inhibición fisiológica de la agregación plaquetaria en el lecho vascular uteroplacentario, la vasodilatación, la baja resistencia vascular al flujo y la refractariedad vascular a los vasoconstrictores como angiotensina II y noradrenalina, quizá dependan de la producción de cantidades biológicamente equilibradas de prostaglandinas vasodilatadoras y del vasoconstrictor TxA2.

Recientemente se reportó que la síntesis de prostaciclina, en las mujeres con preeclampsia está disminuida. La producción de prostaglandinas es regulada principalmente por la enzima fosfolipasa A2. En este reporte se sugiere la presencia de un potente inhibidor de la fosfolipasa A2 al que se denomina GRAVIDINA, y que esta enzima se encuentra elevada durante el embarazo temprano en mujeres que posteriormente desarrollarán preeclampsia. (60).

### Teoría del daño endotelial

Existen pruebas cada día más numerosas de que la lesión de células endoteliales, y la modificación de sus funciones, tienen un papel importante en la patología de la preeclampsia (61).

Las principales funciones del endotelio, y que conciernen al tema son:

- 1.- La conservación de la integridad del árbol vascular.
- 2.- Modulación del tono de la pared de los vasos.
- 3.- Prevención de la Coagulación Intravascular Diseminada.

La modulación del tono vascular es mediada principalmente por sustancias autacoides que se regulan entre sí. Se considera que la prostaciclina y factor relajante derivado de endotelio (EDRF), son los mediadores más importantes de la vasodilatación. La prostaciclina además inhibe la agregación plaquetaria y estimula la trombolisis, (62) y el EDRF inhibe la adherencia y agregación plaquetaria, además de estimular la trombolisis (63).

Recientemente se descubrió un péptido derivado de endotelio con potentes funciones vasoconstrictoras, la ENDOTELINA I. Este péptido junto con otras hormonas vasoactivas como la angiotensina II, la noradrenalina y la vasopresina, poseen la capacidad de activar la fosfolipasa C, un suceso inicial que llevará a la contracción del músculo liso vascular en el ser humano. (65)

La principal hipótesis es que la endotelina liberada por células endoteliales hacia la luz, actúa localmente en el músculo liso subyacente, produciendo vasoconstricción, en tanto, que ha nivel periférico, se ve limitada por la acción antagonista de la Pgl2 y EDRF, así como por su inactivación en los pulmones.

Las cifras de endotelina plasmática no cambian durante el embarazo normotenso, (66) pero se han reportado aumentos en la concentración de endotelina I en la preeclampsia. (67)

Se sugiere que este aumento ocurre en las fases terminales de la enfermedad ya que su elevación no precede a los signos clínicos. (68)

El daño endotelial que ocurre en la preeclampsia se debe principalmente a la formación de radicales libres de oxígeno y al aumento de la peroxidación de lípidos. Estos constituyen el enlace entre mecanismos inmunitarios hipotéticos y la lesión del trofoblasto endovascular y células endoteliales. Estos radicales se producen en procesos fisiológicos normales, pero su liberación aumenta durante la isquemia, en circunstancias de reperfusión y en reacciones inmunitarias. (69)

En la preeclampsia, tanto la mala adaptación inmunitaria, como el ambiente isquémico que ocurre posteriormente en el lecho vascular placentario, arreglan el campo para una mayor peroxidación de lípidos.

Es posible que los peróxidos de lípidos producidos por la membrana celular sean transportados a la fracción de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y circulan en la sangre, lo cual produce lesión endotelial diseminada y por tanto, preeclampsia. (70)

Debido a los efectos de los productos de oxidación de radicales libres sobre la síntesis vascular de Pgl2, la agregación plaquetaria y la coagulación, es posible que que estos contribuyan a la deficiencia de Pgl2 en la paciente con preeclampsia. Además el EDRF es inactivado rápidamente por el anión superóxido. (71)

La lesión endotelial se origina desde la invasión del trofoblasto al endometrio (hipótesis).

En el embarazo normal, las arterias espirales son transformadas en vasos dilatados de baja resistencia por sustitución de sus elementos endoteliales y musculares por trofoblasto. La primera "ola" de invasión trofoblástica se observa histológicamente en los segmentos deciduales entre la 10a y 16a semana de gestación. La segunda "oleada" se advierte en los segmentos miometriales entre la 16a y 22a semana de gestación. (72)

En la preeclampsia la segunda oleada de invasión trofoblástica no se manifiesta. (73) es decir, que los segmentos miometriales de las arterias espirales siguen siendo musculares, sin dilatación y aún, capaces de vasoconstricción. Este punto explica parcialmente la disminución del flujo útero-placentario, y representa la diferencia más temprana discernible entre la preecláptica y la embarazada normal.

Posteriormente la pared de estos vasos presentan lesión endotelial llamada "aterosis aguda", dicha lesión da origen a la teoría de la lesión endotelial con sus posteriores consecuencias.

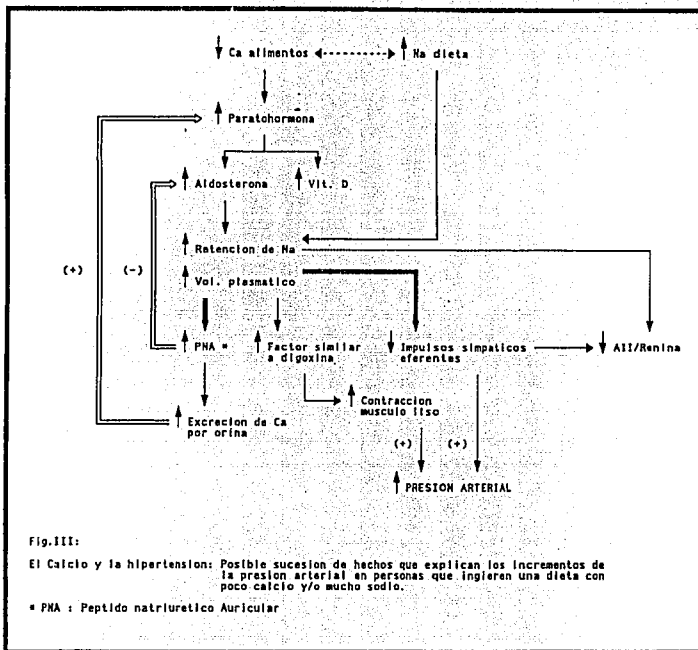
#### Teoría de la hemostasis del Calcio

Se han descrito algunas anomalías en el metabolismo del Calcio (Ca) en pacientes con preeclampsia, y la relación que guarda la ingesta de calcio con la hipertensión y preeclampsia-eclampsia. Estas anomalías incluyen: hipocalcemia, disminución en la 1-25 Dihidroxit vitamina D, aumento en la hormona paratiroidea, disminución en el AMPc urinario, aumento en los niveles intracelulares de Ca y disminución de Ca ionizado. (74).

Hay observaciones estadísticas, que han demostrado que la incidencia de eclampsia es inversamente proporcional a la ingesta de Ca en la dieta. (76).

Se han propuesto diversos mecanismos para explicar la relación entre el Ca y la presión arterial, y han incluido alteraciones en la hormona paratiroidea, renina, aldosterona, factor similar a digoxina, péptido natriurético auricular y otros.(77).

Figura III.



Otro de los aspectos importantes del estudio del calcio, es el hecho de que desempeña muchas funciones a nivel celular, así como la similitud entre el músculo liso vascular y las plaquetas con respecto a agentes vasoactivos. (78). Varios autores han encontrado el Ca elevado en el espacio intracelular en pacientes hipertensos, por tal motivo se inició su estudio en las plaquetas de mujeres preeclámpicas. Los estudios han reportado que los niveles basales de Ca plaquetario no muestran cambios en la hipertensión durante el embarazo.

Posiblemente las alteraciones en el calcio plaquetario no estén involucradas en la activación plaquetaria, la cual es una característica de la preeclampsia. (79).

Otros autores señalan la probable relación que guarda la mayor concentración de calcio intracelular y la presión arterial elevada, en pacientes con hipertensión esencial, más no se ha podido demostrar su relación en la preeclampsia. (80).

Lo único que se ha logrado demostrar, es que el flujo de calcio transmembrana se encuentra alterado en la hipertensión del embarazo por un mecanismo específico, probablemente de origen placentario. (81).

### Teoría Inmunológica

Se ha postulado que la preeclampsia es producida por una mala adaptación inmunitaria al embarazo, "cuerpo extraño", la cual produce una alteración en la invasión del trofoblasto en las arterias espirales, las cuales continúan con la arquitectura que tienen fuera del embarazo y no se dilatan. (82).

Además, muchos vasos están ocluidos con material fibrinolítico y presentan invasión por células espumosas adyacentes (aterosis). (83). La reacción inmunitaria materna anormal propuesta contra el trofoblasto puede causar aumento de la producción de radicales libres de oxígeno, producidos principalmente en el tejido linfoide de la decidua. (84).

La citotoxicidad sérica natural por células asesinas aumenta mucho en las preeclámplicas, además la activación de neutrofilos en el lecho vascular placentario y la secreción subsiguiente de elastasa, derivada de estos, quizá participen en la producción de daño endotelial vascular.

La preeclampsia aparece preferentemente en el primer embarazo; aunque no en los siguientes, es más frecuente en embarazos con un nuevo cónyuge, (85) disminuye su frecuencia después de métodos anticonceptivos de barrera, y todos los hechos mencionados sugieren un componente inmunitario.

Por otro lado la respuesta inmune que desarrolla la madre en contra de un antígeno, en este caso el feto y sus membranas, pudiere llevar a la producción deficiente de anticuerpos bloqueadores, o producción aumentada de autoanticuerpos, que producirán una reacción inmunológica patológica a nivel de la placenta.

En los últimos 30 años se han sugerido varios mecanismos para explicar la naturaleza de la tolerancia inmunitaria del embarazo:

- a) Inmadurez antigénica de las células embrionarias.
- b) El útero es un sitio inmunológicamente privilegiado.
- c) Alteración de inmunoglobulinas maternas.
- d) Alteración de la inmunidad mediada por células.
- e) El trofoblasto es un tejido inmunológicamente privilegiado.
- f) Cambios en el número total o función de células T o B.
- g) Mayor producción de hormonas suprarrenales.
- h) Hormonas placentarias.
- i) Proteínas relacionadas con el embarazo.
- j) Incremento inmunitario de anticuerpos bloqueadores.

Algunas proteínas relacionadas durante el embarazo son las proteínas C y S. La proteína C es un inhibidor potente del factor V activado, factor VII activado de la coagulación y un estimulante de la fibrinólisis. (86) Durante el embarazo normal se incrementa la actividad del inhibidor de tal proteína. (87). Se demostró que en la paciente con preeclampsia los niveles de proteína C estaban muy por abajo de lo normal, por el incremento del factor inhibidor de esta proteína en la enfermedad hipertensiva.

El concepto de que la preeclampsia-eclampsia pueden ser un trastorno inmunológico se propuso por primera vez en 1902, y desde entonces, muchos informes, sugieren que se produce como una respuesta inmunitaria anormal al reto antigénico por el aloinjerto placentario. La hipótesis sugiere que la preeclampsia puede ser un estado de desequilibrio entre la relación de anticuerpos de bloqueo materno (autoanticuerpos), y la carga antigénica fetal.

Otro factor que puede inhibir o regular las reacciones inmunitarias maternas contra el feto, es la disminución de inmunoglobulina G en el suero materno durante la preeclampsia. (88). Hay una disminución notoria de los factores C3 y C4 del complemento en la preeclampsia, lo cual sugiere un mayor uso de ellos en la forma aguda de la enfermedad. (89).

Hay inhibidores específicos de la reacción materno/fetal, y a estos se les llama "anticuerpos bloqueadores" e incluyen hormonas vinculadas con el embarazo y otras sustancias de producción local a partir de células deciduales, trofoblásticas y de otras partes fetales. Como resultado, la producción ausente o limitada de anticuerpos bloqueadores, o un exceso de carga antigénica fetal, pueden causar la aparición de preeclampsia. (90).

En fechas recientes, se encontró que ocurre activación de neutrófilos en la preeclampsia, que se localizan, en parte, en el lecho placentario. Los neutrófilos activados secretan diversas sustancias capaces de mediar lesión vascular, como elastasas y otras proteasas que pueden desintegrar células endoteliales, membrana basal vascular y matriz subendotelial.

La activación de neutrófilos en la preeclampsia, tal vez, es secundaria a un fenómeno posiblemente iniciado por mecanismos inmunitarios que participan en la causa de la enfermedad.

La decidua, es el tejido donde, con toda seguridad, se hace el reconocimiento del trofoblasto inmunitario. En fechas recientes se identificó un antígeno de histocompatibilidad clase I no polimórfico, el HLA-G. Se expresa en el citotrofoblasto, y tal vez, protege la placenta del rechazo. (91).

En fechas recientes se ha relacionado la producción de Interleucina 2 con una inhibición de la actividad de células asesinas naturales y la ausencia de citotoxicidad antipaterna. (92).

También se ha relacionado un aumento de la incidencia de EHAE, en pacientes portadoras de enfermedades autoinmunes, tales como el síndrome antifosfolípido primario, más no necesariamente toda paciente con EHAE padece el síndrome. (93).

El interés en cuanto al aspecto inmunológico en la preeclampsia, ha aumentado en los últimos años, hasta que por medio de la inmunofluorescencia, se identificaron inmunoglobulinas en los tejidos de mujeres con esta entidad. Estos estudios prometen ser la gran frontera en cuanto a la etiología y fisiopatología de la preeclampsia.

### Teoría de la herencia

Durante muchos años, se ha reconocido una predisposición familiar a la preeclampsia. Los estudios genéticos más recientes demostraron principalmente un tipo recesivo de herencia del trastorno. (94). Se ha postulado la falta de un producto genético o algún defecto del mismo. Otro modelo sugiere que un defecto genético impide la hipertrofia normal de las arterias uterinas en sincronía con el útero creciente. Esto es seguido de hipoxia placentaria y finalmente de preeclampsia. (95).

En una serie del Hospital John Hopkins, la incidencia de hipertensión durante el embarazo fue de 28% en las hijas de madres preeclámplicas, en comparación con el 13% en hijas de madres normotensas. (96).



En otro estudio de Chesley, de 270 mujeres embarazadas eclámpicas, el 26% de las hijas de mujeres con eclampsia tuvieron toxemia en su primer embarazo, en comparación con el 8% en las nueras.

Por otro lado en Aberdeen (Escocia) se sugirió que la susceptibilidad a presentar preeclampsia es genética. (97).

Sus resultados muestran una incidencia del 16% al 37% en hijas de mujeres que presentaron preeclampsia, mientras solo la presentaron el 6% de las nueras. Por lo que la incidencia de preeclampsia en hijas de madres con esta entidad, es cinco veces más alta que en la población en general o en las nueras.

Cooper y cols. propusieron dos clases de modelo genético que encajan en esta teoría: (98)

- 1.- Un simple modelo recesivo con genes que actúan en la madre, o
- 2.- Un modelo dominante con penetrancia del 50%

Observando todos los datos anteriores, el modelo que más coincide, es el modelo del gen recesivo.

Como se observa, la mayor parte de estas publicaciones y datos que nos ofrecen, concuerdan con la hipótesis de que la preeclampsia, al menos en su forma clásica, se hereda de manera concordante, con un gen único autosómico recesivo. Con base en métodos clásicos de análisis, que incluyen la ecuación de Hardy-Weinberg, la frecuencia calculada de un gen para la preeclampsia se encontró entre 0.2 a 0.25%.

Utilizando estos métodos con un 5% de incidencia en la población en general, la frecuencia esperada de preeclampsia, en madres y hermanas de personas afectadas es de 22% en las hijas de mujeres con preeclampsia, y de 39% en las hermanas. Es posible observar que para las nulíparas, el riesgo global aumentará casi cuatro veces si hubiera antecedente demostrado de preeclampsia en la madre de la paciente; y casi 6 veces si hubiese un episodio demostrado de preeclampsia en una hermana del caso prospectivo (98).

Aunque la base genética de esta entidad no ha sido bien esclarecida, estudios epidemiológicos sugieren que ocurre principalmente en primeros embarazos de mujeres quienes son homocigotas para un gen (100).

### Teoría de la coagulación

A principios de este siglo se informó de la formación de trombos en las zonas periportales del hígado de pacientes que murieron de eclampsia. Posteriormente se descubrieron depósitos de fibrina y plaquetas en diversos órganos de pacientes preeclámpicas que incluan: hígado, cerebro, suprarrenales, pulmón, corazón, bazo y riñones. (101)

A partir de 1920, es bien sabido, que la preeclampsia puede vincularse con trombocitopenia, la cual, es la anomalía de coagulación más frecuente en pacientes que cursan con hipertensión del embarazo (102).

Para un mejor entendimiento de la teoría de la alteración en la coagulación en la hipertensión del embarazo, creo conveniente repasar brevemente la hemostasis normal.

Las proteínas plasmáticas que intervienen en la coagulación se activan por un mecanismo seriado que culmina, con la formación de fibrina; a esto es a lo que se le denominó "Cascada de la coagulación". Clásicamente, ésta se divide en vía intrínseca y vía extrínseca, que, a pesar de ser dos vías distintas, llegan a converger en una vía común, independientemente del sistema de inicio.

La vía intrínseca, también conocida como de contacto, incluye los factores protéicos: XII, XI, IX, VII y cinógeno, factor plaquetario III y precalicreína. El inicio de esta vía, implica la unión del factor XII a una

superficie expuesta con carga negativa como el endotelio lesionado.

La vía extrínseca, inicia con la activación del factor VII, proenzima con configuración de dos cadenas. Cuando se expone a la tromboplastina tisular, una lipoproteína que se origina en la membrana celular, se forma el complejo tromboplastina-factor VII.

Ambas vías confluyen al activarse el factor X, que en presencia del factor V unido a plaquetas, forma una protrombina que transforma la protrombina en trombina, la cual, a su vez, fragmenta el fibrinógeno en monómeros de fibrina y además activa al factor XIII, que enlaza los monómeros, estabilizando la formación del coágulo.

La función plaquetaria inicia al presentarse la lesión endotelial, estas se adhieren a la colágena subendotelial expuesta, proceso que requiere la presencia del cofactor plasmático llamado Von Willebrand, una porción del complejo factor VIII que se une a receptores plaquetarios específicos, amplificando así, la agregación plaquetaria, así como aumenta la secreción plaquetaria de gránulos alfa que contienen fibrinógeno, calcio, serotonina tromboxano, y factores de coagulación.

Existen además mecanismos que regulan la coagulación:

- 1.- Sistema Fibrinolítico: Este, está constituido principalmente por el plasminógeno, el cual, regula el tamaño del coágulo. Los activadores de las células endoteliales, y algunas bacterias convierten el plasminógeno en plasmina, la cual fragmenta el factor VII, el fibrinógeno y la fibrina, para producir fibrinolisis.
- 2.- Proteínas reguladoras: La antitrombina II, proteína C y S. La primera inactiva a la fibrina y al factor X activado; las proteínas C y S, bloquean la agregación de trombina.

El embarazo tiene diversos efectos sobre el sistema de coagulación: Se ha comparado a un "Estado de Coagulopatía Intravascular Diseminada compensada crónica". (103).

En el embarazo, aumenta el fibrinógeno, factores VII, VIII, antígeno del factor VII, factor de VW, factor X y XII; y disminuyen los factores XI y XIII.

Las plaquetas, tanto su función y cifra total, no se alteran en el embarazo normal.

Durante la preeclampsia, la vía intrínseca se encuentra alterada, probablemente sea el daño endotelial el que facilita su activación, por medio del factor XII. (104).

Durante la formación del coágulo, la trombina fragmenta el fibrinógeno por los fibrinopéptidos A y B, y la fibrina se fragmenta finalmente hasta dímeros D. La plasmina, fragmenta la fibrina y produce los productos de degradación de fibrina (PDF), X, Y, D y E. Cualquier aumento en la formación de estas sustancias refleja generación de trombina y la conversión de fibrinógeno en fibrina.

Se han observado aumentos de los productos de degradación de fibrina (PDF) en el embarazo normal, aunque son más elevados en la preecláptica.

Los cambios que indican hipercoagulabilidad en la preecláptica son:

- Aumento en la vía intrínseca.
- Aumento de productos de degradación de fibrina (Dímeros D).
- Aumento del fibrinopéptido A.
- Aumento del antígeno del factor VIII, y actividad del factor VIII.
- Aumento del complejo Antitrombina III Antitrombina.
- Aumento de la agregabilidad plaquetaria.
- Disminución del fibrinógeno.

- Disminución de antitrombina III.
- Trombocitopenia.

La trombocitopenia ocurre en 15% de las pacientes con preeclampsia y eclampsia, a veces sin evidencia de coagulopatía. Hay varios mecanismos probables, que explican esta disminución:

- 1.- Quizá, esto ocurre después de la generación de trombina en presencia de complejos inmunes circulantes y rotura vascular.
- 2.- Tal vez contribuya un aumento de la aglutinación y agregación plaquetaria.
- 3.- Se ha señalado un mecanismo inmunitario. (105)

Las anomalías de la función plaquetaria, especialmente la agregación, parecen ser parte del diagnóstico integral de la paciente que desarrolla preeclampsia y retardo en el crecimiento fetal. (106). Los cambios en la agregación plaquetaria son interpretados por el reflejo dinámico del ciclo agregación-disgregación en la circulación materna, llevando a la producción de plaquetas inmaduras a la circulación. Paralelamente a los cambios en el aumento de la agregación, ocurre disminución en el número de éstas (107), y un aumento en su volumen durante la preeclampsia.(108).

La mayoría de los estudios, muestran que estos cambios ocurren después del inicio del problema clínico, aunque, algunos autores, afirman que se inician previamente al inicio de la cascada de la coagulación. (109).

La intervención de la coagulación en la preeclampsia, ha sido debatida sin esclarecerse punto alguno. Los argumentos que se han propuesto, lo han sido desde un punto de vista "etiológico"; sin embargo, es poco probable que se identifique una sola causa de la preeclampsia que explique sus características.

#### Sinopsis fisiopatológica

Debido a la gran variedad de estudios, y múltiples teorías postuladas en los últimos diez años para explicar la etiología de la hipertensión en el embarazo, casi todas las autoridades están de acuerdo en estas características:

- 1) El proceso de la enfermedad está caracterizado por hipertensión y varios grados de hipoperfusión tisular.
- 2) Por algún motivo y razón aun desconocidos, la primigesta tiene mayor riesgo de desarrollar esta entidad.
- 3) Hay vasoespasm generalizado, anomalía en el volumen plasmático y retención de Sodio.

El hecho de conjuntar las teorías etiológicas que he descrito en cuanto a la fisiopatología de la preeclampsia, no quiere decir que este comprobada esta teoría, sino que es una forma de tratar de explicar paso a paso el probable mecanismo y cascada de la fisiopatología de la Enfermedad Hipertensiva Aguda del Embarazo.

Ya que conocimos las teorías, podemos iniciar la sinopsis de la manera en que algunos autores la postulan.

Todo inicia por una mala adaptación inmunitaria de la interacción del aloinjerto fetal y el tejido

materno, la cual produce una alteración en la invasión del trofoblasto en las arterias espirales.

Esta alteración inmunitaria conduce a un aumento en la síntesis de radicales libres de oxígeno, producidos principalmente en el tejido linfoide de la decidua. Además hay activación de neutrófilos en el lecho vascular placentario y secreción de elastasas derivadas de neutrófilos, que quizá participen en la lesión endotelial vascular.

Figura IV.

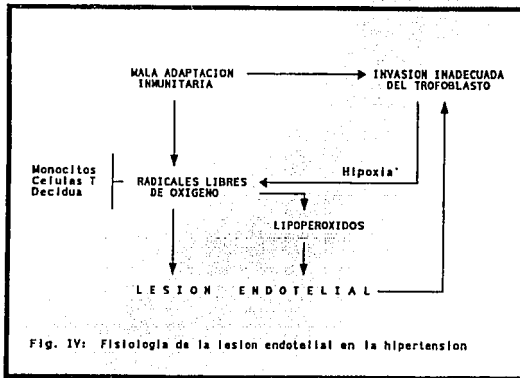


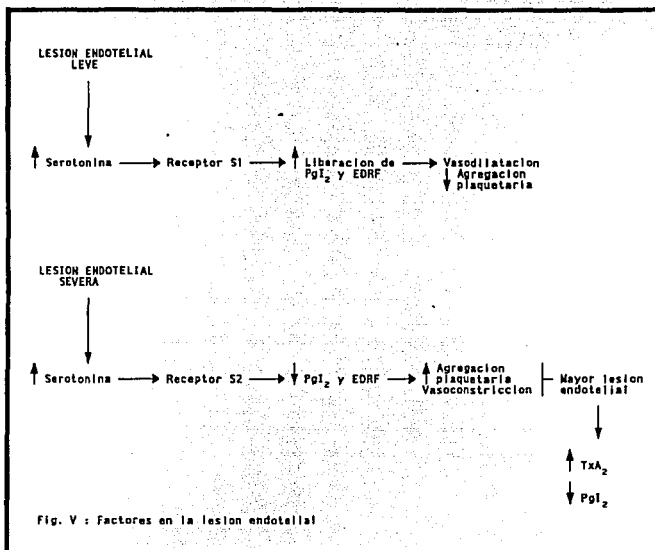
Fig. IV: Fisiología de la lesión endotelial en la hipertensión

La lesión endotelial trae como consecuencia una producción de toxinas endoteliales placentarias. Las toxinas libres inactivan fácilmente al EDRF, así como activan directamente la ciclooxigenasa y altera la síntesis endotelial de prostaciclina. El aumento de lipoperoxidos favorece la producción de tromboxano A2 derivado de plaquetas, más que la producción vascular de prostaciclina. Al haber daño endotelial grave en ausencia de prostaciclina y EDRF, se inicia la activación de la agregación plaquetaria, así como la alteración en la relación Prostaciclina/Tromboxano A2.

Cuando la preeclampsia es leve, y hay algo de trofoblasto endovascular íntegro y endotelio en las arterias espirales, la mayor concentración de serotonina derivada de endotelio dañado y de las plaquetas interactúa con sus receptores serotoninérgicos S1, con lo que ocurre recuperación parcial de la secreción de prostaciclina y EDRF. Esta secreción de prostaciclina, libera y activa la angiotensina II uteroplacentaria, mejorando la circulación fetoplacentaria.

En la preeclampsia grave, la respuesta a la serotonina está muy disminuida o es nula, debido principalmente al gran daño endotelial que existe, por lo que los receptores serotoninérgicos S1 desaparecen. En este caso solo actúan en los receptores S2, que producen vasoconstricción progresiva, y por lo tanto mayor agregación plaquetaria. En este punto es donde quizá se active la coagulación y se genere trombina local, que contribuye a una mayor agregación plaquetaria (110).

Figura V.



Después de haber disminuido en la producción de prostaciclina, hay una mayor sensibilidad de los vasos sanguíneos a la actividad de angiotensina II que se encuentra en niveles normales y que está en relación a un aumento en la producción de renina uteroplacentaria.

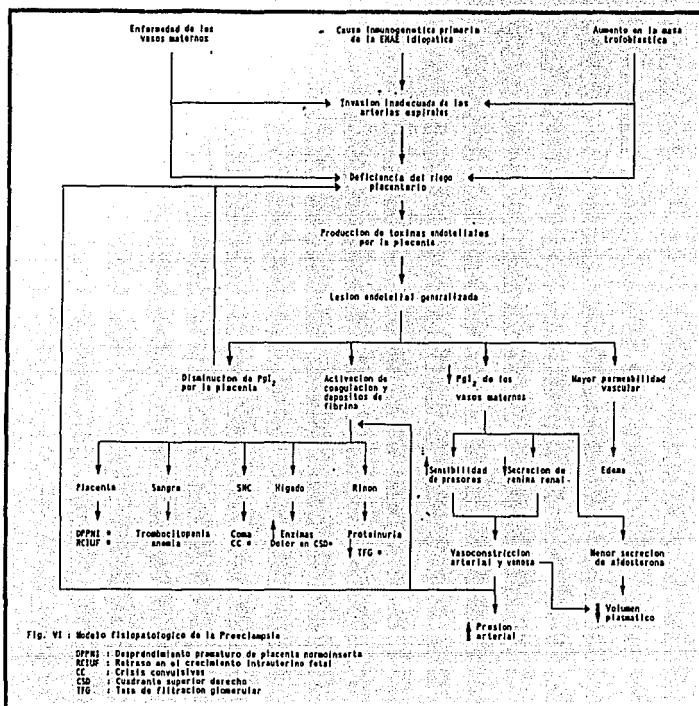
Todas estas alteraciones, aunadas al incremento en la agregación plaquetaria, dan inicio a la formación de depósitos de fibrina en diferentes órganos blanco: placenta, sistema nervioso central, riñón e hígado, con las consecuentes alteraciones en la función normal de los mismos, y los hallazgos clínicos y patológicos característicos de la preeclampsia.

La disminución en la síntesis de prostaciclina y EDRF, como ya se mencionó, produce mayor sensibilidad a los agentes presores, produciendo vasoconstricción, e incremento en la tensión arterial, así como disminución en el volumen plasmático por la disminución de la aldosterona secretada en la corteza suprarrenal. A causa también del daño endotelial, aumenta la permeabilidad vascular y ocurre el edema periférico y pulmonar.

El hecho de que los depósitos de fibrina se acumulen en dichos órganos, demuestra que en la preeclampsia se produce una patología orgánica múltiple por hipoperfusión.

A nivel renal disminuye la tasa de filtración glomerular, y se produce la filtración de proteínas; en el hígado se producen anomalías en las pruebas de función hepática, así como dolor en el cuadrante superior derecho; en el sistema nervioso central se puede producir hemorragias y en sangre una coagulopatía por consumo, llegando incluso en ocasiones a la coagulación intravascular diseminada.

Figura VI.



## **Impacto fetal**

La hipertensión de la mujer embarazada complica aproximadamente 10% de todos los embarazos, e incluyen una gran diversidad de problemas que afectan la salud del feto. Una de las principales alteraciones que produce la hipertensión de la embarazada es una disminución en el flujo placentario, debido a una hipovolemia y vasoespasmo, que caracterizan a esta entidad, aumentando así la morbi-mortalidad fetal. Los métodos que hasta la actualidad han sido valorados para el estudio del flujo útero-placentario fetal, han demostrado una disminución de hasta el 50% - 70% del flujo sanguíneo placentario. (111).

Como ya se expuso anteriormente la disminución en el flujo útero-placentario, trae como consecuencia alteraciones en la oxigenación fetal, en su crecimiento, y en el transporte de sustratos energéticos como la glucosa y otros elementos. Junto con la adaptación anormal de los vasos maternos placentarios puede haber lesión hipertensiva de otros órganos y sistemas de la mujer, como por ejemplo los riñones, lo que disminuye la capacidad de la gestante para conservar proteínas plasmáticas esenciales para el crecimiento y desarrollo fetal.

Los principales efectos intrauterinos de la hipertensión de la embarazada se reflejan en la disminución del crecimiento somático del feto. La complicación fetal más frecuente en la hipertensión del embarazo es el retraso en el crecimiento intrauterino, y se puede observar en 30-40% de los embarazos afectados. (112).

Muchas de las muertes perinatales dependen de prematuridad, retraso en el crecimiento intrauterino, asfixia y mayor incidencia de desprendimiento prematuro de placenta normoinsera.

Se han realizado estudios para valorar el pronóstico fetal y neonatal, en los cuales se sugiere que en una embarazada que cursa con preeclampsia severa, con edema y proteinuria, el producto corre un mayor riesgo de morbi-mortalidad, que una preeclampsia que no presenta cifras altas de proteínas en orina (menos de 100mg/dl); y también que la morbi-mortalidad aumenta en pacientes hemoconcentradas. (113).

A pesar del medio adverso, el feto, intenta a toda costa ajustar sus vías metabólicas y redistribuir su gasto cardíaco, para conservar la vitalidad de sus órganos primordiales como el corazón, y cerebro. La "desviación" del flujo sanguíneo a dichos órganos y la disminución de la perfusión a nivel renal, produce en ocasiones oligohidramnios (114).

Es importante saber que la evolución natural de la hipertensión en la embarazada es alterada a menudo por el tratamiento médico.

Es interesante recordar que la enfermedad hipertensiva del embarazo puede variar en su comportamiento de manera brusca, aguda e importante (Brote hipertensivo, DPP, etc), que de manera directa afecta al feto, de ahí que, aun reconociendo que cuando una prueba de valoración fetal es normal, y el feto está en correctas condiciones, a las pocas horas puede haber presentado una complicación, que sea condicionada por la primera o por agravamiento de nuevas o viejas anomalías (114a).

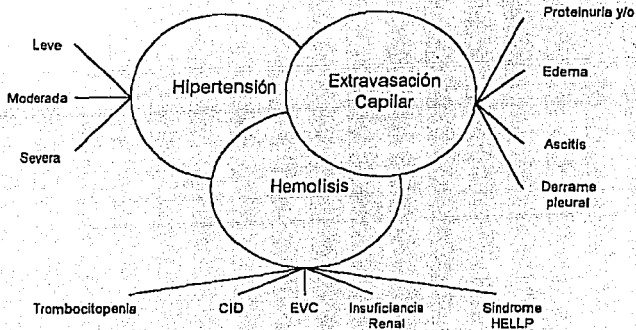
Ya que el feto y la madre con preeclampsia-eclampsia, se consideran de alto riesgo, el manejo de estos debe de ser multidisciplinario. El producto de la gestante además de tener retraso en el crecimiento intrauterino, puede presentar hipoglucemia, hipocalcemia, asfixia neonatal, aspiración de meconio, pollicitemia, hemorragia pulmonar y un alto riesgo de infecciones. También se ha identificado una madurez prematura de la placenta. El obstetra, así como el pediatra deben de trabajar juntos para proveer un mejor manejo de la madre y el neonato.

## PRESENTACION CLINICA DE LA ENFERMEDAD

### Signos y síntomas

La preeclampsia es un síndrome clínico con diversos signos y síntomas, que se presentan en forma aislada o en combinación. El diagnóstico de preeclampsia requiere la presencia de aumentos persistentes de la presión arterial, concomitante con edema, proteinuria o ambos. Este aumento puede ser un valor absoluto de al menos 140/90 mm de Hg o un incremento relativo a partir del registro previo antes de la 20a semana de gestación. Sin embargo, pruebas recientes sugieren, que en algunos casos la preeclampsia, quizá se manifieste como, extravasación, retraso en el crecimiento intrauterino o hemostasia anormal con diversas disfunciones orgánicas.

Figura VII.



**Fig. VII: Presentación clínica de la enfermedad.**  
**CID =Coagulación Intravascular Diseminada.**  
**EVC =Enfermedad Vasculr Cerebral.**

Como resultado, la paciente con preeclampsia puede tener síntomas que van desde presión arterial alta, hasta trastornos que ponen en peligro la vida, por lo que algunos casos con manifestaciones clínicas atípicas de preeclampsia pueden diagnosticarse erróneamente (115).



Al analizar la clasificación clínica de la toxemia, observamos algunos datos que sugieren la presencia de esta entidad.  
Clínicamente los signos y síntomas varían de acuerdo al grado de gravedad de la enfermedad y el tiempo a evolución de la misma:

ENFERMEDAD HIPERTENSIVA AGUDA DEL EMBARAZO			
	LEVE	MODERADA	SEVERA
SIGNOS:	HIPERTENSION	HIPERTENSION	HIPERTENSION
	EDEMA +	EDEMA ++	EDEMA +++/++++
	REFLEJOS NORMALES	HIPERREFLEXIA +/++	HIPERREFLEXIA +++/++++
			INSUFICIENCIA CARDIACA
SINTOMAS:	SIN DATOS VISUALES	VISUALES INCIPIENTES	SINTOMAS VISUALES
		CEFALEA	CEFALEA INTENSA
			DOLOR EPIGASTRICO
			CONVULSIONES (Eclampsia)

Uno de los síntomas que más acompañan a la paciente preecláptica, es la cefalea, que en ocasiones se acompaña de náusea y vómito, que muy frecuentemente pasamos por alto.

Algunos datos que sugieren la presencia de enfermedad hipertensiva del embarazo son el detectar cefalea con cifras tensionales altas. Los síntomas de dolor epigástrico y cefalea son difíciles de valorar, pero deben de ser parte del cuadro total cuando la preeclampsia es severa.

El comienzo clínico de la enfermedad hipertensiva del embarazo es insidioso y a veces no se acompaña de síntomas francos. La secuencia usual es un rápido aumento de peso, acompañado de edema, y una elevación de la presión sanguínea, seguida de proteinuria, aunque esta en ocasiones se presenta antes que la hipertensión. La enfermedad hipertensiva del embarazo suele comenzar después de la 32a semana de gestación, pero puede hacerlo antes.

Son frecuentes, la cefaleas, los trastornos visuales como (escotomas, visión borrosa), la epigastralgia y la aprensión. En el examen físico se comprueba un edema algodonoso generalizado, particularmente en cara y manos.

En el fondo de ojo pueden aparecer estrechamientos segmentarios de las arteriolas, que puede ser llamativo por un aspecto brillosos mojado, que indica edema de retina.

Las hemorragias y exudados son raros, pero pueden ocurrir y se asocian con ceguera repentina (116).

### Edema

El edema ha sido descrito tradicionalmente como un signo temprano del desarrollo de la preeclampsia. Sin embargo el edema es un signo concomitante del embarazo normal. Generalmente es fisiológico, aunque si ocurre en asociación a hipertensión y/o proteinuria, la mortalidad perinatal aumenta.

El desarrollo de edema puede ser un efecto protector para el inicio de preeclampsia. Aproximadamente el 85% de las pacientes que desarrollan edema cursan con embarazo normal, solo el 15% de estas desarrollan preeclampsia. Por todos estos datos, el edema a grosso modo, es un dato no muy importante en la triada de la preeclampsia.

### Proteinuria

La proteinuria es el último dato de la triada en aparecer. La proteinuria se suele diagnosticar al presentar concentraciones de proteínas en orina mayores a 300mg/l en 24 horas, o en un labstix de más de 1 a 2 cruces en dos ocasiones, con un intervalo de 6 horas mínimo. La muestra de orina tiene que ser obtenida de la mitad del chorro o bien haber sido tomada por sonda. La proteinuria puede ser el signo más importante en la preecláptica, ya que encontrando 300 mg/l o (+) en dos muestras, junto con una presión diastólica de 85 mm de Hg, nos indicaría un dato de observación y seguimiento, por el riesgo que presenta esta paciente.

La misma proteinuria ayuda a diferenciar varios estados patológicos que pudieran ocurrir en el embarazo. En la proteinuria ortostática, la muestra de 24 horas suele mostrar 1 - 2 g, en 24 horas, mientras que el Síndrome Nefrótico se diagnostica por una pérdida de 10 a 15 g de proteínas en 24 horas. En la preecláptica, por lo general la pérdida de proteínas en 24 horas es de aproximadamente 0.3 a 2 g. Una proteinuria mayor ocurre en estados más severos de la entidad. (Dr. Alvarez Bravo 1976).

El mismo autor sugirió en 1976, que debido a un aumento de la fracción filtrada de alfa 2 globulina por el riñón, la filtración de Angiotensina II se encuentra elevada comparada con del embarazo normal, apoyando así la teoría de la hipersensibilidad a la Angiotensina II en la preecláptica.

## **Patología de la Enfermedad Hipertensiva Aguda del Embarazo**

### Hígado

Antes de que se iniciara el estudio del tejido hepático con biopsia transcutánea, lo único que se demostraba era la presencia de grandes hematomas subcapsulares, que en ocasiones se rompían a la cavidad peritoneal.

En estudios recientes con biopsia dirigida, si se pudo demostrar la presencia de zonas de necrosis con depósitos de fibrina (117). Con métodos de tinción se ha logrado reconocer la presencia de depósitos de inmunoglobulinas tipo IgG e IgM, así como complemento en los sinusoides hepáticos, ocurriendo así, la lesión característica de la preecláptica a nivel hepático. "Necrosis Hemorrágica Periportal".

El sangrado de estas lesiones se puede extender por debajo de la cápsula de Glisson del Hígado formando el "Hematoma Subcapsular", (118), probable causa de la epigastralgia de la preeclampsia severa.

Alrededor del 10% de las pacientes preeclápticas tienen ictericia clínica, y en algunas las anomalías hepáticas se destacan más que la hipertensión o que la proteinuria.

### Riñón

Desde 1918, Lohlein describió alteraciones importantes de los glomérulos en la enfermedad hipertensiva del embarazo, y en 1920 Fahr, llamó la atención sobre a la tumefacción de la pared capilar. En 1959, se describió microscópicamente la lesión, publicándose por Farquhar, una pronunciada tumefacción de las células del endotelio glomerular y depósitos de material fibrinoide en las células endoteliales y abajo de ellas, a esta lesión se le denominó "ENDOTELIOSIS CAPILAR GLOMERULAR", (119). Las células endoteliales están edematizadas y llenas de vacuolas. Estas alteraciones acarrear la formación de zonas isquémicas, principalmente a nivel del glomérulo y tubulillos, dentro de los cuales se observa material proteináceo.

La presencia de lesión glomerular concuerda más con el grado de proteinuria. La hipertensión no es la causa de la patología glomerular, si no más bien, es producida, como ya se mencionó, por depósitos de fibrina y de Inmunoglobulinas en la pared de los vasos. (120).

En las mujeres que sobrevivan a estas lesiones, como regla, éstas desaparecen en el transcurso del puerperio. Sin embargo algunas pacientes muestran evidencia de lesión endotelial meses o incluso años después del parto. Algunas pacientes pueden desarrollar necrosis cortical bilateral debido a trombosis arterial extensa. (121).

### Sistema Nervioso Central

En la enfermedad hipertensiva del embarazo, la causa de muerte más común es la hemorragia cerebral, que ocurre en alrededor del 65% de las pacientes que fallecen por eclampsia.

En 1888 Sir. William Gamers describió las crisis epilépticas multifocales en pacientes embarazadas, aunque no se asociaron a hipertensión hasta 1897, en que el Dr. Vazquez N. Nobercourt reconoció tal asociación.

En 1928 Oppenheimer describió por primera vez la Encefalopatía Hipertensiva de las embarazadas.

La Neurofisiología de la hipertensión en el embarazo, consiste en un flujo alto, avanzando de una arteriostenosis fibrinoide a una consecuente falla en la autorregulación y aumento del flujo, produciendo zonas de microinfartos, hasta infartos extensos de diversas partes del SNC. Muchas veces se produce una copiosa hemorragia en la sustancia blanca, que puede extenderse hasta el espacio subaracnoideo o a los ventrículos.

Es posible que todos estos cambios sean producidos por un mecanismo parecido a lo que ocurre en el riñón e hígado, con la producción de material de depósito de fibrina, y activación de la coagulación.

Algunos signos y síntomas del SNC, en la preeclámpsica incluyen, cefalea, alteraciones visuales, aprehensión, excitabilidad, náusea, vómito, hiperreflexia y convulsiones. La cefalea a pesar de que por lo general es frontal, puede ser en ocasiones occipital, y generalmente es refractaria al tratamiento con analgésico habituales.

En las mujeres destinadas a presentar eclampsia, la cefalea puede ser un signo ominoso de ésta. Las alteraciones visuales son comunes e incluyen, escotomas, amaurosis, diplopias, aromatopsia, hemianopsia homónima e inclusive ceguera transitoria (122).

La etiología de las alteraciones visuales no está bien comprendida, aunque se piensa que son de origen central, como resultado de espasmo de las arterias retinianas.

## Placenta

Los cambios histológicos en la placenta demuestran, signos de madurez prematura, degeneración sincial, y congestión de los espacios intervillarios. La degeneración y trombosis de las arterias espirales en la decidua indican un ateroma agudo, esta lesión se presupone es causada por una falla de invasión del trofoblasto a las arterias espirales de la decidua. La lesión típica que se observa es el "INFARTO ROJO" o "HEMORRAGICO" en la placenta, el cual se presenta en el 60% de los casos de enfermedad hipertensiva del embarazo.

Aunque no se conoce bien el origen de esta alteración Robertson lo atribuye a la hipertensión (123).

### DIAGNOSTICO CLINICO Y DE LABORATORIO.

Como se ha señalado, la preeclampsia es una enfermedad de múltiples aparatos y sistemas del organismo, por lo que su diagnóstico incluye tanto la clínica como el laboratorio. La hipertensión, es la complicación médica mas frecuente del embarazo. De las múltiples formas de hipertensión, la preeclampsia es específica del embarazo.

Para su diagnóstico es importante valorar los factores de predicción de preeclampsia, lo cual puede lograrse mejor mediante la valoración de riesgos relativos. Es importante considerar que aunque la definición clínica de preeclampsia no requiere de la presencia de proteinuria, la forma más precisa de definir esta enfermedad en un estudio de población, es limitando el diagnóstico a mujeres con hipertensión y proteinuria en el tercer trimestre de su primer embarazo viable.

Hay que conocer los antecedentes de la enferma, ya que como vimos tiene patrón hereditario. Es importante conocer la historia en embarazos previos y complicaciones de estos, sus presiones arteriales previas al embarazo, y durante el embarazo actual.

Se han aplicado exámenes clínicos, que puedan predecir el que una paciente desarrolle preeclampsia en su embarazo, tales como el Roll-Over TEST, o prueba de cambio de posición de decubito lateral izquierdo al dorsal, (124) descrita en 1974 por Gant N.F.

El procedimiento consiste en:

- 1.- Medir la presión arterial en decúbito lateral izquierdo hasta que se estabilice.
- 2.- Girar a la paciente a la posición de decúbito dorsal,
- 3.- Medir la tensión arterial inmediatamente
- 4.- Repetir la medición a los 5 minutos.

Una prueba positiva es cuando la presión arterial diastólica se aumenta 20 mm de HG o más después de los 5 minutos. Una prueba negativa es cuando aumenta menos de 20 mm de Hg.

Algunos autores como Gant, describen que su rango de falla es muy pobre. Noventa y ocho por ciento de las pacientes con una prueba positiva desarrollarán preeclampsia en su embarazo, mientras que el 91% de las pacientes con pruebas negativas no tendrán preeclampsia.

Los exámenes de laboratorio pueden agregarse al diagnóstico de preeclampsia. Hay un sinnúmero de pruebas de laboratorio, que se aplican para la posible predicción de esta entidad.

De los exámenes de laboratorio que más se recomiendan en la actualidad son Hematimetría Hemática, Examen general de Orina, electrolitos séricos, química sanguínea, tiempos de coagulación, pruebas de función hepática y pruebas de función renal, así como medición de proteínas y creatinina en orina de 24 horas.

La consecuencia hematológica más frecuente de la hipertensión inducida por el embarazo es la disminución en el volumen sanguíneo, lo cual resulta en una disminución en la perfusión y puede provocar shock hipovolémico sin llegar a producirse hemorragia intraparto o postparto. Este hecho conduce a un aumento en el hematocrito proporcionalmente a la severidad y duración de la enfermedad.

La trombocitopenia es una de las anomalías de la coagulación más frecuente en la paciente preeclámpsica (125); la frecuencia y gravedad de ésta se aumenta conforme más temprano se inicie la preeclampsia, o en pacientes con hipertensión crónica y preeclampsia sobreagregada.

La trombocitopenia probablemente sea una manifestación de la anemia hemolítica microangiopática que ocurre en estos casos. Esta entidad está caracterizada por anemia hemolítica acompañada de células rojas alteradas en cuanto a su morfología, así como consumo de plaquetas y de otros factores de coagulación. Este síndrome es una variación de la Coagulación Intravascular Diseminada (CID), Pero el cuadro característico de CID no se observa.

### **Preeclampsia-Eclampsia**

#### **Anormalidades en la perfusión renal**

El flujo renal disminuye a medida que se agrava la enfermedad, y va del 20 al 30% del volumen normal, por lo que la tasa de filtración glomerular disminuye en casi un 32% (126).

Debido a la alteración histopatológica y a la hemodinamia renal se describe una serie de trastornos a este nivel. Primero la proteinuria que es característica de la preeclámpsica.

La proteinuria moderada (menos de 3g/24 horas) es común, pero en casos severos puede ocurrir proteinuria masiva.

La excreción de Sodio disminuye abruptamente, pero la restricción en sal puede causar una marcada hipoperfusión placentaria, así como la liberación de sustancias presoras del útero y por lo tanto mayor deterioro de la función renal.

La excreción de Calcio también disminuye marcadamente en la preeclámpsica, posiblemente como resultado de la mayor reabsorción de éste en el tubulo contorneado proximal (127).

Antes del inicio de la preeclampsia, los niveles de ácido úrico aumentan por una disminución en la excreción renal del mismo, y por una disminución en su depuración. El aumento de ácido úrico es un gran marcador de severidad; sin ser altamente específico, se correlaciona con la lesión glomerular y el pronóstico fetal.

La medición de ácido úrico, es uno de los métodos más antiguos utilizados en la paciente preeclámpsica, ya que se utilizaba desde la Primera Guerra Mundial (128), y desde esa época se demostró el nivel elevado de este en la preeclampsia.

En la actualidad se han realizado una serie de estudios para demostrar que el ácido úrico es un dato premonitorio en pacientes que desarrollarán preeclampsia. Se informó que los niveles de ácido úrico se elevan con respecto a los sujetos normales control desde 4 semanas antes del parto (129). No obstante, esta diferencia, fué significativa solo en la semana previa al parto. En mujeres con hipertensión crónica y embarazo, el ácido úrico sérico aumentó casi 0.5mg/dl con respecto a la cifra basal seis semanas antes del parto. El incremento de ácido úrico, se cree que provenga de la destrucción plaquetaria. Este estudio demostró que el aumento de ácido úrico sérico materno, aunque tal vez, previo al incremento de la presión arterial, se presentó en fecha tardía de la evolución de la enfermedad.

Además como resultado de la disminución de la Tasa de Filtración Glomerular, los niveles séricos de

nitrógeno uréico y creatinina pueden aumentar, aunque por lo general están en límites normales (130).

En cuanto a las alteraciones a nivel de la hipoperfusión hepática y el daño endotelial y estructural del mismo, se puede observar que las enzimas hepáticas se encuentran elevadas, tales como la deshidrogenasa láctica (DHL), y transaminasa glutámico oxalacética (TGO). En algunas ocasiones la enfermedad hipertensiva del embarazo se presenta con ictericia, en particular si hay manifestaciones clínicas y de laboratorio de coagulopatía de consumo junto con hemólisis. (131).

Alrededor del 10% de las pacientes eclámpicas tiene ictericia clínica, y en algunas de las preeclámpicas las anomalías hepáticas son más importantes que la hipertensión o que la proteinuria.

De acuerdo a algunos datos de laboratorio, la preeclampsia se puede dividir según la clasificación señalada anteriormente:

<b>PREECLAMPSIA</b>			
<b>DATOS DE LABORATORIO</b>	<b>LEVE</b>	<b>MODERADA</b>	<b>SEVERA</b>
Nitrógeno Ureico en suero	10mg/dl	10-20mg/dl	>20mg/dl
Creatinina	1mg/dl	1-1.6mg/dl	>1.6mg/dl
Urato	>4.5mg/dl	4.5-6mg/dl	>6mg/dl
Proteínas en orina de 24 horas	0.5g	0.5-2g	>2g
Trombocitopenia	No	Leve	Si
Factores de coagulación	Normales	Normales	Disminuidos en ocasiones

En resumen, algunos datos de laboratorio nos permiten evaluar la severidad de la preeclampsia (132). Algunos otros parámetros de laboratorio son los siguientes:

#### **Hemoglobina y Hematocrito:**

La hemoconcentración apoya el diagnóstico de preeclampsia y es un indicador de severidad. Los valores pueden estar disminuidos, solo cuando la hemólisis acompaña a la enfermedad.

#### **Frotis de Sangre periférica:**

Se pueden observar signos de anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos), los cuales apoyan el diagnóstico de preeclampsia.

**Recuento plaquetario:**

Las cifras disminuidas indican preeclampsia severa.

**Examen General de Orina:**

Si el labstix (medición semicuantitativa) demuestra una cruz o más, se debe realizar una medición cuantitativa de la excreción de proteínas en orina. La embarazada hipertensa con proteinuria, se debe considerar preeclámpsica (pura o sobrepuesta) mientras no se demuestre lo contrario.

**Nivel de creatinina sérica:**

Niveles elevados, especialmente cuando se asocian a oliguria, sugieren la presencia de preeclampsia severa.

**Nivel de ácido úrico sérico:**

Los niveles elevados de ácido úrico se agregan al diagnóstico diferencial de preeclampsia y es un indicador de la severidad de la enfermedad.

**Enzima transaminasa Glutámico Oxalacética TGO:**

Los valores anormales sugieren preeclampsia severa con compromiso hepático.

**Enzima deshidrogenasa Láctica DHL:**

Los niveles elevados están asociados con hemólisis y compromiso hepático, por lo que sugieren preeclampsia severa.

**Albumina sérica:**

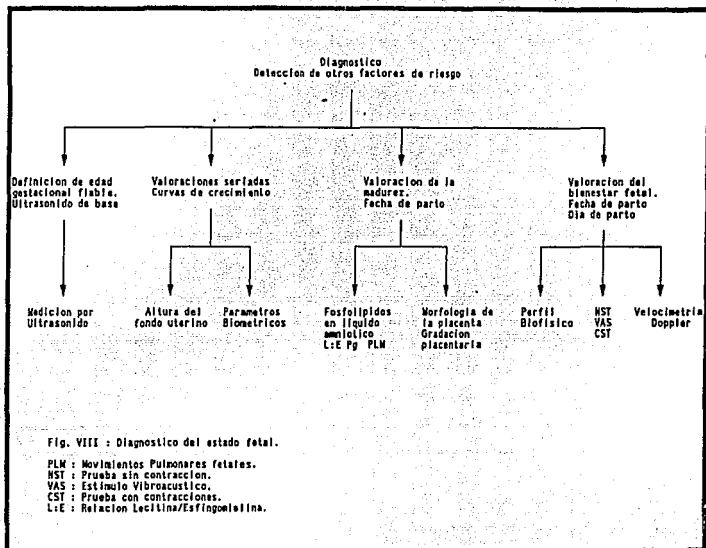
Sus valores pueden estar disminuidos aun en ausencia de proteinuria intensa, y pueden asociarse a pérdida trascapilar o compromiso hepático.

Es importante señalar, que se pueden reconocer una o mas de estas alteraciones, aun cuando la elevación de la presión arterial sea mínima.

**DIAGNOSTICO DEL ESTADO FETAL**

Es de enorme importancia comenzar la valoración fetal con un protocolo organizado que pudiere aplicársele a cualquier situación clínica.

Figura VIII.



El modelo fisiopatológico de la insuficiencia uteroplacentaria que ocurre en la enfermedad hipertensiva del embarazo predispone al feto a la hipoxemia, desnutrición crónica, y retardo en el crecimiento intrauterino. Un esquema de evaluación estructurado, con base en la fijación de la fecha exacta del embarazo por medición ultrasonográfica, permite iniciar apropiadamente los estudios fetales prenatales, relacionarlos con estándares de la edad gestacional y continuarlos en forma oportuna.

Ningún método de valoración por separado permite la detección perfecta del deterioro fetal, pero una combinación juiciosa de estos medios, hace que el obstetra pueda iniciar una intervención adecuada y temprana en casi todos los casos, y así, disminuir las posibilidades de morbi-mortalidad perinatales.

Los métodos actuales para valorar el deterioro posible del feto, son considerados como técnicas biofísicas e incluyen, la dinámica del flujo vascular fetoplacentario, y datos basales de la frecuencia cardiaca fetal, actividad respiratoria, movimientos corporales, respuestas neurológicas y conducta, (133), (134), (135).



Esto puede ser ampliado por observaciones más estáticas como la valoración del líquido amniótico, morfología placentaria y tendencias del crecimiento fetal.

### **Ultrasonido**

El retraso del crecimiento intrauterino se produce gradualmente y por ello, se recomienda practicar los estudios ultrasonográficos seriados del feto, con base en el primer estudio hecho antes de la 20 semana de gestación. Los parámetros más sensibles para valorar retraso en el crecimiento intrauterino son: la circunferencia abdominal; proporción entre circunferencia cefálica y abdominal; proporción entre la longitud del fémur y la circunferencia abdominal y cálculo del peso fetal.

Otro parámetro, es la maduración placentaria que hace 10 años aproximadamente Grannum y Hobbins introdujeron a la valoración fetal y placentaria, por medio de grados cualitativos, (136). Los avances en la "graduación placentaria", con variaciones notables entre los embarazos normales son influidos por la subjetividad del observador y a veces no tienen referencias fiables.

Los estudios de Ultrasonografía también permiten valorar el volumen de líquido amniótico por medio de índices semicuantitativos. En fechas recientes Rutterford y colaboradores, han creado un método a valoración del volumen de líquido amniótico, empleando la suma de las profundidades máximas verticales de las "depressiones" en cuatro cuadrantes, el llamado Índice en líquido amniótico o AFI, y mediante el uso de un umbral discriminativo de 5 cm mejora la detección de embarazos con mal pronóstico (137).

### **Valoración de la frecuencia cardíaca fetal**

Los embarazos complicados por hipertensión constituyen la indicación médica más común para practicar estudios de la frecuencia cardíaca fetal y van de 10 a 50% de las poblaciones en estudio.

Para esto existe la PRUEBA SIN CONTRACCIONES (PSC), que se basa en la relación de movimientos fetales, con la aceleración de la frecuencia cardíaca fetal, y suele considerarse como signo de salud fetal la aparición frecuente de aceleraciones cardíacas durante un período de prueba de 10 a 30 minutos. Con base al modelo fisiopatológico de deterioro fetal como consecuencia de hipertensión de la gestante, es razonable atribuir la disminución del movimiento fetal y de las aceleraciones del latido asociadas a una alteración notable en la oxigenación y las reservas calóricas del feto (138).

La PRUEBA CON CONTRACCIONES (PCC), se ha utilizado para valorar la reserva fetoplacentaria en embarazos con hipertensión. En la práctica clínica, la interpretación de la CST divide sus resultados en tres categorías que se basan en la ausencia de desaceleraciones tardías (negativas), desaceleraciones intermitentes (equivocas), o persistentes (positivas).

Tal como ocurre con la prueba sin contracciones, la negatividad de una prueba con contracciones se acompaña de una elevada probabilidad de pronóstico fetal satisfactorio incluso durante 7 días. Una prueba positiva y sin aceleraciones del latido cardíaco predice un pronóstico fetal insatisfactorio en más del 90% de los casos (139).

Por medio de la prueba con contracciones se puede lograr vigilancia fetal excelente en los embarazos con hipertensión, pero es más exacto si sus resultados son negativos.

## Flujometría Doppler

Otro estudio para valoración fetal en la hipertensión es la velocimetría Doppler, aunque tiene problemas técnicos y de interpretación. Sin embargo, se ha podido advertir cada vez más que las anomalías significativas de las proporciones de presión sistólica y diastólica (S:D) de la arteria umbilical (como la falta de velocidad telediastólica), deben obligar a la vigilancia fetal mucho más detenida, con otras modalidades diagnósticas establecidas.

Hay muchas variables en cuanto a la valoración fetal en la paciente hipertensa, además de que la alteración en todos estos métodos de valoración se puede ver afectada por la gran cantidad de medidas terapéuticas farmacológicas que se utilizan en la paciente preeclámpsica. Muchos de los agentes farmacológicos utilizados pueden alterar el riego útero-placentario y otros pueden cruzar fácilmente la placenta y producir efectos en el feto y el neonato.

Entre los efectos fetales identificados se incluyen la disminución del latido basal fetal, la "ablación" o disminución de las aceleraciones del latido fetal (140) y una disminución posible en la incidencia de los movimientos respiratorios y corporales fetales.

En conclusión, se observa que cada uno de los métodos que se utilizan para la valoración fetal poseen limitaciones pronósticas, y por tal motivo, el escoger un solo método para detección primaria pudiera ser desorientador y frustrante.

## PREVENCIÓN DE LA TOXEMIA

El primer objetivo del tratamiento de la enfermedad hipertensiva del embarazo tiene que ser la prevención. Con una asistencia prenatal adecuada, prestando atención al incremento de peso razonable y haciendo un monitoreo cuidadoso de la presión sanguínea, se reduce la incidencia de la enfermedad.

Para establecer programas de prevención primaria eficaz se necesita contar con estudios de detección primaria idónea, pero hasta la fecha no hay pruebas que cubran y cumplan con los criterios de una prueba de detección básica.

Hasta la fecha, las estrategias de prevención se han orientado a aspectos que, según los expertos, intervienen en la patogénia del trastorno, y sobre tal base, los enfoques preventivos tendrían como fin:

- 1.- Modificar el vasoespasmo y la hipersensibilidad vascular a sustancias presoras que se observan en la preeclampsia.
- 2.- Modificar la síntesis de Prostaglandinas en un intento de evitar el daño al endotelio, factor que culmina con la constricción arteriolar y activación plaquetaria.

### Procedimientos Nutricionales:

Los procedimientos que se han utilizado en este terreno han sido múltiples. Algunos autores han podido señalar efectos benéficos con la restricción de Sodio y suplementos de Potasio con respecto a la tensión arterial (141).

La restricción estricta de Sodio (10 mmol/día), tiene eficacia antihipertensora. Blaustein y Hamlyn sugieren que el incremento de Sodio citosólico hace que aumente el Calcio celular libre, de modo que el músculo liso se vuelve más sensible a los efectos presores de la Noradrenalina y Angiotensina II.

Otro efecto que se ha observado en la paciente con preeclampsia es el incremento del Péptido

Natriurético Auricular (ANP), que aunque se encuentra elevado, hay una disminución del volumen intravascular. En estudios en humanos, la administración de la hormona ANP en altas dosis reduce la presión arterial, pero a dosis bajas se observa un efecto simpático-inhibidor (142). También esta hormona preserva la función endotelial y reduce la formación de edema causada por lesiones oxidativas.

Por estos estudios se ha sugerido que la administración de Péptido Natriurético Auricular en mujeres con preeclampsia mejora el flujo útero-placentario por una vasodilatación placentaria.

Se ha propuesto también la suplementación de Magnesio como una forma de aminorar la incidencia de preeclampsia. De acuerdo a todos los estudios realizados en cuanto a este elemento, los cuales han sido antagónicos, no se ha señalado una deficiencia de Mg secundaria a embarazo y tampoco se puede recomendar la suplementación con cantidades mayores de la ración diaria recomendada (320mg/día) (143).

El Zinc es otro catión que algunos autores han relacionado con la hipertensión inducida por el embarazo. La deficiencia de dicho mineral es extraordinariamente rara, por ello, no está justificado administrar en forma sistemática cantidades suplementarias mayores que la "ración" diaria recomendada durante el embarazo (15mg/día).

Otro de los minerales que ha estado en estudio es el Calcio. Las observaciones estadísticas han demostrado que la incidencia de eclampsia es inversamente proporcional al ingreso de calcio con los alimentos (144).

Además del efecto hipotensor del calcio, cuyos mecanismos no se conocen, existe la hipótesis de que la suplementación de dicho mineral aminora la incidencia de preeclampsia. El estudio más reciente menciona que el suplemento de 2g/día de calcio en mujeres nulíparas con alto riesgo de presentar preeclampsia, disminuye su presentación. Estos estudios apoyan la asociación de un metabolismo anormal del Calcio. Dichas anomalías metabólicas incluyen una marcada reducción en la excreción urinaria de calcio por día, nivel elevado de calcio intracelular en los eritrocitos y niveles séricos bajos de 1-25 Dihidroxitamina D (145).

Aunque los mecanismos que llevan a las alteraciones metabólicas del calcio no se conocen adecuadamente, la disminución en la excreción urinaria podría desempeñar un papel importante (146). Por estas razones se ha sugerido que el Calcio suplementario, por mecanismos no muy bien dilucidados, disminuye la presión arterial y, al parecer, aminora la incidencia de preeclampsia.

Otro método de prevención de la aparición de la preeclampsia, dada su fisiopatología, es el utilizar el ácido acetyl salicílico a dosis bajas, para inhibir la síntesis de prostaglandinas, en particular de tromboxano A2, así como inhibir la agregación plaquetaria.

La inhibición de la síntesis de tromboxano A2 suprime la agregación plaquetaria, aminora la formación de trombos y evita el daño endotelial.

Las dosis a las que se recomienda su utilización es a menos de 80mg/día (147). Esta investigación también demostró un efecto benéfico en la proporción de Tromboxano A2/Prostaciclina, medida por la proporción de sus metabolitos, Tromboxano B2 y 6-ceto-prostaglandina F-2 alfa respectivamente y su relación con la presión arterial.

En cuanto a los efectos teratogénicos de la aspirina, sólo se han podido comprobar en el primer trimestre, e incluyen anomalías cardíacas congénitas, como estenosis y coartación de la aorta y el síndrome de hipoplasia de Hemicardio izquierdo (148). Otro efecto cardiovascular es el cierre prematuro del conducto arterioso, y en este caso las dosis de aspirina fueron hasta 100 veces mayores que las propuestas para evitar la hipertensión inducida por el embarazo. También actúa como inhibidor del tiempo de protrombina y provoca trastornos de la coagulación.

Los trastornos de coagulación son producidos por disminución en la síntesis de tromboxano A2; por

ello, se ha indicado en fechas recientes, que el esquema de dosis bajas de aspirina se suspenda 5-10 días antes de la fecha probable de parto, ya que se ha relacionado con mayor sangrado cuando el parto ocurrió en término de 5 días de haber ingerido la última dosis de aspirina.

Estos datos no se han observado en mujeres que toman pequeñas dosis, pero es importante hacer notar al obstetra la posibilidad de observar cualquier trastorno que sugiera algún defecto en la coagulación. Además la medición del tiempo de sangrado puede tranquilizar al médico obstetra y anestesta en lo referente a la función plaquetaria.

#### **Procedimientos educacionales:**

Otra de las medidas preventivas es la educación de la paciente. Tanto la paciente como sus familiares deberán estar bien informados acerca de su tratamiento y de la severidad de la enfermedad, ya que la paciente no parezca ni se siente enferma.

La paciente necesitará apoyo al enfrentarse a una enfermedad que pone en peligro la vida de su producto y de ella misma, además de que provocará angustia familiar y del obstetra.

Se debe informar sobre las actividades que puede o no realizar; concientizar a la paciente en cuanto al reposo en cama, la posición de decúbito lateral izquierdo y dieta especial.

Dar asesoramiento en cuantificación de presión arterial y sobre el aumento de peso considerable.

Se deberá insistir en que la paciente tendrá que acudir con más regularidad a las consultas prenatales y que a medida que transcurre el embarazo se tendrán que realizar pruebas para valorar su bienestar y el de su producto no nato.

### **TRATAMIENTO DE LA TOXEMIA**

El manejo de la paciente con Enfermedad Hipertensiva Aguda del Embarazo, desde hace muchos años ha sido sintomático. Esto ha causado que se encuentren a disposición del obstetra una serie de medidas no farmacológicas y farmacológicas para tratar este problema.

Los principales puntos o fines de cualquier esquema de prevención y tratamiento de la Enfermedad Hipertensiva Aguda del Embarazo deben de incluir primero: seguridad de la madre y del feto, para posteriormente, tener un nacimiento de un niño maduro que no requiera cuidados neonatales intensivos prolongados.

Por estos motivos y repasando la fisiopatología y teorías que le dan origen a esta complicada enfermedad, el tratamiento es mucho muy diverso y depende de una serie de circunstancias en la que se encuentra la paciente.

La paciente puede presentar cualquier tipo de Enfermedad Hipertensiva del embarazo, así como diversos grados de severidad, como ya se expuso anteriormente.

La terapia farmacológica, en cuanto a este problema que pone en peligro la vida de la madre y su producto, es extensa. Por estos motivos me veo obligado a dividir el tratamiento de la enfermedad hipertensiva del embarazo en:

#### **TRATAMIENTO:**

- 1) No farmacológico.
- 2) Farmacológico Conservador.
- 3) Farmacológico Agresivo o Urgente.

La terapéutica definitiva, es la interrupción del embarazo y por ende el propósito deseado, ya que constituye la única curación de la enfermedad hipertensiva aguda del embarazo.

La decisión entre interrupción inmediata del embarazo y el tratamiento expectante, depende de uno o más de los siguientes factores: estado materno y fetal en el momento de la valoración; edad gestacional fetal; presentación del trabajo de parto; el deseo de la madre; tendencia evolutiva del proceso y respuesta al tratamiento inicial.

El aspecto más importante en el tratamiento de la enfermedad hipertensiva del embarazo, es reconocer que todo aumento de la presión sanguínea mayor de 30 mm de Hg en la sistólica y de 15 mm de Hg en la diastólica durante el embarazo es sospechoso, y que la proteinuria siempre es indicación de hospitalización.

No se puede tomar una cifra de 140/90 mm de Hg como límite superior de lo normal, por que un nivel de 125/75 mm de Hg antes de las 32 semanas de gestación y de 125/85 mm de Hg en lo sucesivo se asocia con menor sobrevida fetal, y por lo tanto, se debe de considerar anormal.

Como se puede observar, primero, para hacer un diagnóstico no es tan sencillo, y segundo, para iniciar algún tipo de esquema terapéutico es más comprometedor, por lo que se tendrá que individualizar a la paciente y valorar el criterio médico del obstetra.

#### **Tratamiento no farmacológico**

Este tratamiento se reserva solo para pacientes que se conocen hipertensas y que no se han complicado con una Hipertensión Aguda del embarazo, es decir aquellas que no tengan aunado el cuadro de edema, proteinuria o ambos.

En este esquema se incluyen pacientes con hipertensión crónica e hipertensión transitoria no agudizada.

Es posible que pacientes con hipertensión crónica ya tengan un tratamiento antihipertensivo previo, entonces, hay que valorar la suspensión de éste o cambiar el esquema, ya que múltiples fármacos antihipertensivos están contraindicados en pacientes embarazadas.

El tratamiento no farmacológico, consiste en la educación de la paciente en cuanto a la prevención de complicarse con una enfermedad hipertensiva aguda del embarazo.

El esquema consiste en asistencia prenatal frecuente, con valoración de la presión arterial, peso, exámen general de orina y lo más importante, valoración del estado fetal, ya que como mencioné en capítulos anteriores, los problemas hipertensivos del embarazo se asocian a una mayor morbi-mortalidad fetal por desnutrición y prematuridad.

El reposo en cama en decúbito lateral maximiza el flujo útero-placentario durante el embarazo. Además se ha asociado a una disminución de la presión arterial y promoción de la diuresis (149). El reposo absoluto es raramente necesario.

En cuanto a la restricción de alimentos, o hacer una dieta, es casi imposible durante el embarazo, ya que durante éste, aumenta el metabolismo y los requerimientos en la madre. La mujer embarazada con hipertensión tiene menor cantidad de volumen plasmático que las no embarazadas, y algunos estudios demuestran que la severidad de la hipertensión se correlaciona con el grado de volumen plasmático.

Por esta razón, la restricción de sodio no está recomendada en la embarazada (150). Pero sin embargo, si en una paciente se detecta hipertensión crónica con aumento de la sensibilidad del sodio, se puede tratar con dieta hiposódica.

Para fines prácticos, la dieta sin sal o hiposódica se recomienda en cualquier tipo de hipertensión del embarazo, ya que en ningún estudio se ha descrito que una dieta hiposódica aumente el riesgo o la severidad del cuadro hipertensivo.

Otro método no farmacológico es el de la disminución en la ingesta de bebidas alcohólicas, así como disminución en el tabaquismo. Ambos tienen efectos adversos en el embarazo, y se ha asociado un aumento en la presión de las paciente que ingieren alcohol; aunado a esto, el tabaquismo produce retardo en el crecimiento intrauterino, que sería una de las características de la embarazada hipertensa.

#### **Tratamiento farmacológico Conservador**

Este tipo de tratamiento se utilizará en pacientes con hipertensión crónica y transitoria no agudizada, y en paciente con preeclampsia leve a moderada. Se debe de enfatizar que cualquiera de estas alteraciones pueden progresar a un estado de severidad en el que se requieran las medidas de urgencia que en el siguiente capítulo se comentarán.

Uno de los fármacos que se ha utilizado con gran aceptación y desde hace muchos años es la alfa-metil dopa, la cual quizás sea el único fármaco que cumple los criterios de reducir la presión arterial, así como reducir los efectos colaterales que otros fármacos producen en el feto.

#### Alfa-metil dopa y clonidina

Son de los antihipertensivos más comúnmente utilizados en la embarazada. Su actividad es a nivel central como antagonistas adrenérgicos, e inhiben la descarga simpática del Sistema Nervioso Central. El efecto de la alfa-metil dopa es más complejo que el de la clonidina, aunque no se sabe por qué otro mecanismo actúe.

La alfa-metil dopa, fué de los primeros fármacos antihipertensivos utilizados en la embarazada, por lo que su experiencia es bastante larga. Estudios de seguimiento de niños nacidos de madres que tomaron alfa-metil dopa durante su embarazo, no revelaron alteraciones mentales o alteraciones en el desarrollo físico a los 10 años. (151).

Es el fármaco de primera elección en pacientes embarazadas con hipertensión crónica.

Su vía de administración puede ser oral o intravenosa, a una dosis de 500 a 2000 mg. cada 24 horas, dividida 3 veces por día.

No tiene contraindicación en el embarazo, ya que no produce alteraciones fetales. En la madre puede provocar anemia hemolítica, granulocitopenia reversible, trombocitopenia, cefalea, sudoración, bradicardia y resequead de mucosas.

#### Hidralacina

Esta actúa como vasodilatador arteriolar y modifica la resistencia vascular periférica. Es el vasodilatador que más se utiliza en el embarazo, y aunque no se ha dilucidado bien su mecanismo de acción, es probable que inhiba el desplazamiento de calcio hacia las células musculares lisas. La vasodilatación se acompaña de una aceleración de la frecuencia cardiaca y de un aumento del volumen minuto cardiaco.

Estos reflejos compensadores causan tolerancia a la hidralacina, pero si se le combina con un

bloqueador Beta adrenérgico, o con un bloqueador adrenérgico central, la hidralacina se convierte en un antihipertensivo eficaz.

La vía de administración puede ser oral, intravenosa o intramuscular. En el caso de pacientes con cuadros no agudizados se recomienda la vía oral. Se ha relacionado la administración de hidralacina durante períodos prolongados a un incremento en el sistema renina angiotensina aldosterona, disminución de la perfusión renal y mayor predisposición a la insuficiencia cardíaca, por lo que su uso por vía oral se recomienda con un beta bloqueador periférico o central.

La dosis por vía oral es de 50 - 300 mg/día, dividida en 2-3 veces al día. No se han reportado efectos adversos en el feto, y algunos efectos en la madre son cefalea, taquicardia, palpitations, angina de pecho y síndrome Lúpico.

#### Bloqueadores adrenérgicos alfa y beta

Durante el decenio de 1970, se llevaron a la práctica estudios con bloqueadores beta. Las primeras investigaciones con propranolol demostraron efectos adversos en el feto, pero investigaciones más recientes han indicado mayor seguridad (152). El Propranolol es un bloqueador beta que reduce la presión sanguínea, en particular bloqueando los receptores beta del corazón, con la consiguiente caída del volumen minuto cardíaco y de la frecuencia del pulso.

Otra acción, es en su intervención de la producción de renina por el riñón y bloqueo de los receptores beta en el sistema nervioso central, con la consiguiente bradicardia y vasodilatación periférica. Su vía de administración es oral, a una dosis de 40-480 mg/día generalmente dividiendo la dosis durante el día.

Dentro de los efectos a nivel fetal están, el que se asocia a hipoglucemia, y a bradicardia (ya que atraviesa la placenta), así como retraso en el crecimiento intrauterino. Durante la lactancia no se han reportado efectos adversos, solo hay que observar al producto en caso de crisis de hipoglucemia o efectos cardiovasculares.

El Propranolol parece que es el único beta bloqueador que se puede administrar con seguridad durante la lactancia.

Los efectos sobre la madre son fatiga, alucinaciones, bradicardia, hipotensión, náusea y vómito.

Otros bloqueadores que se han utilizado, son los alfa, como el Atenolol, Metoprolol y Prazosin, aunque sólo se ha demostrado su uso en pacientes con hipertensión crónica, más no en preeclampsia - eclampsia.

El Prazosin produce caída de la resistencia periférica sin modificar el volumen minuto cardíaco y puede causar hipotensión postural severa.

Si una mujer hipertensa está bien controlada con éste, no habrá ningún motivo teórico para suspender este fármaco. La dosis a la que se utiliza es de 5 a 20 mg. cada 12 horas. Se han observado efectos teratogénicos, mas no se ha podido demostrar su relación.

Otro bloqueador alfa y beta que aparentemente es el mejor, es el Labetalol, que desafortunadamente no lo tenemos a nuestra disposición actualmente en el país. Con este fármaco se logró demostrar que no se afecta el flujo placentario, ya que no se observó retardo en el crecimiento intrauterino, comparándolo con otros agentes de su mismo grupo debido a su efecto beta más potente. La relación de efecto bloqueador alfa:beta es de 1:4. (153)

Puede alterar la valoración de una prueba sin estrés por su efecto de bradicardia en el corazón fetal.

### Bloqueadores de canales de Calcio

Este tipo de antihipertensivos se han estado utilizando en mayor proporción en la actualidad. En Europa han sido utilizados por muchos años, y recientemente han entrado a Estados Unidos. Los medicamentos más utilizados son la Nifedipina, Nicardipina y Verapamil.

Estos fármacos actúan primordialmente inhibiendo el flujo de calcio extracelular hacia el interior de la célula, bloqueando los canales de calcio. Disminuyen la resistencia periférica y tienen efectos tocolíticos importantes.

La Nifedipina, generalmente se dosifica a 1-20mg cuatro veces al día. Su vía de administración puede ser oral o sublingual. Hay que considerar que si a una paciente se le administra  $MgSO_4$  aunado a un bloqueador de canales de Calcio, el efecto hipotensor se aumentará, por lo que se debe de considerar su administración, y si se hace, vigilar la tensión arterial cuidadosamente.

Algunos estudios sugieren que la Nicardipina y Verapamil disminuyen el flujo placentario y que aumentan la hipoxia fetal. En la mayoría de estos estudios en animales, se utilizaron dosis más de 30 veces la dosis utilizada en el humano.

Además de los efectos mencionados como mecanismo de acción de estos fármacos, también disminuyen la agregación plaquetaria y disminuyen la sensibilidad a la Angiotensina II.

La Nicardipina también es un antihipertensivo potente, aunque se tiene muy poca información en hipertensión del embarazo, debido a que se han reportado casos de acidosis y muerte fetal en estudios con animales.

Por otro lado, la Nicardipina ofrece ventajas sobre la Nifedipina, ya que actúa más directamente y selectivamente en vasos, y no en el miocardio. Tiene menor efecto inotrópico negativo e induce una menor taquicardia refleja.

Recientemente se realizó un estudio comparando la Nicardipina con el Metoprolol, demostrando la eficacia de ambos en pacientes que presentaron preeclampsia, ya que no se demostraron efectos neonatales anormales (154). La dosis recomendada es de 20 mg cada 8 horas.

La Nimodipina es otro agente Calcio antagonista más selectivo en su acción a nivel cerebral. Su uso ha reducido ampliamente el estatus eclámpico de las pacientes que se complican (155). No se demostraron efectos adversos ni maternos, ni fetales. La dosis a la que se administra es de 10 a 30 mg/día.

En general el calcio-antagonista más utilizado a la fecha en la preeclámpica es la Nifedipina. Muchos estudios clínicos han demostrado la seguridad de su uso en el embarazo. Tanto a corto como a largo plazo, no se han observado efectos adversos en humanos (156).

En la actualidad están en estudio otros agentes de tercera generación como Nisidipina y la Isradipina, que parecen tener un uso muy prometedor en la paciente con Enfermedad Hipertensiva Aguda del Embarazo.

### Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (ECA)

Estos medicamentos introducidos en Estados Unidos en 1981, son agentes antihipertensivos muy eficaces. Sin embargo, su uso en el embarazo complicado con hipertensión no es seguro, ya que se ha reportado mal pronóstico fetal y neonatal. Se han reportado estados de anemia prolongada y oligohidramnios severo, así como alteraciones en la osificación del cráneo. Se asocian a una disminución del flujo placentario y con mayores pérdidas fetales en animales.



Por estos motivos se recomienda no utilizar este tipo de fármacos durante el embarazo (157).

### Diuréticos

El uso de diuréticos durante el embarazo es muy controvertido. El argumento en contra de la diurético-terapia se basa en:

- 1.- La hemoconcentración que puede haber en la Enfermedad Hipertensiva del embarazo.
- 2.- La menor depuración de Dehidroepiandrosterona que causarían los diuréticos.
- 3.- La preecláptica cursa o se asocia a un volumen plasmático disminuido.

El estudio más grande que se ha realizado acerca del efecto del tratamiento sobre el pronóstico fetal en la hipertensión aguda del embarazo, es el que realizaron Friedman y Neff, con datos de más de 50,000 mujeres embarazadas (158).

En las hipertensas sin proteinuria no se observó diferencia alguna en la sobrevivencia fetal al tratarlas con diuréticos, pero en presencia de hipertensión y proteinuria, la mortalidad fetal ascendió al 1.85% en las no tratadas y 4.43% en las tratadas con diuréticos.

En varios estudios en que se administraron diuréticos en el embarazo con miras a reducir la incidencia de Enfermedad Hipertensiva Aguda del embarazo, la mortalidad fetal no fué mayor en las mujeres tratadas con carácter preventivo (159). Por lo tanto, parece ser que los diuréticos no están contraindicados en el embarazo si existe indicación clínica para usarlos. En vista de que la mayoría de las mujeres con enfermedad hipertensiva del embarazo tienen edema, es correcto dar diuréticos por su efecto natriurético y antihipertensivo.

Otro metanálisis de 9 estudios randomizados de más de 2,000 embarazadas, mostraron una disminución en la tendencia de estas mujeres a presentar edema e hipertensión (160), y se confirmó la poca incidencia de efectos adversos en el feto.

Basados en estos estudios teóricos, los diuréticos no son los fármacos de primera línea. Sin embargo, si su uso está indicado, pueden ser seguros y eficaces, y no se contraindican en el embarazo a menos que se demuestre una reducción del flujo útero-placentario (preeclampsia y retardo en el crecimiento intrauterino).

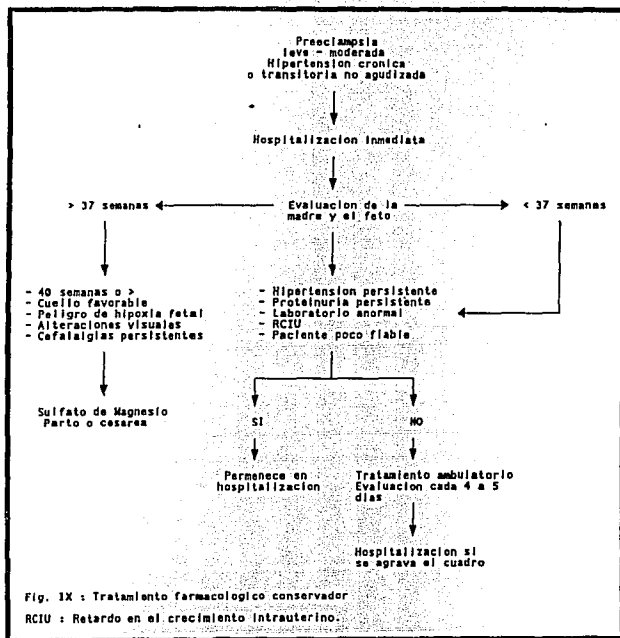
Los que más se utilizan son la Furosemda y el Acido Etacrínico, que actúan a nivel de la asa de Henle.

Se recomienda su uso en pacientes con preeclampsia-eclampsia, cuando hay datos de gasto alto, o complicación de Insuficiencia Cardíaca y Edema Pulmonar.

La dosis es de 40-200mg/día vía oral. Se debe de hacer monitorización fetal y materna, vigilando niveles de Potasio materno.

Los diuréticos pueden provocar disminución en la producción de leche.

Otro diurético utilizable es la Tiazida, sobre todo en pacientes con hipertensión crónica que se embarazan. Se ha visto que producen hiponatremia grave y ocasionan pancreatitis aguda en la madre y en el feto. El empleo de tiazida puede hacer que aumente el nivel de uremia y uricemia, y puede provocar trombocitopenia neonatal, e hiperglucemia y glucosemia en diabéticas o prediabéticas.



Como se puede ver, el tratamiento farmacológico conservador puede variar de médico a médico y de institución a institución.

Quiero recalcar y hacer ver al médico en general, que la elección del medicamento depende de la prontitud con la que se realiza el diagnóstico y el tipo de enfermedad hipertensiva del embarazo con la que se este enfrentando.

Hasta la fecha, no se ha encontrado el fármaco ideal y que cumpla con las funciones de no tener ningún efecto secundario sobre la madre y su producto.

En el pasado, el manejo esencial incluía prevenir las convulsiones, controlar la presión arterial y el

nacimiento del producto. En la actualidad, continúa siendo el mejor manejo cuando el feto es maduro.

Cuando el feto es inmaduro, se recomienda, si la preeclampsia no es severa y se puede controlar la presión, la observación del embarazo, y solo se indica el parto si hay datos de sufrimiento fetal o retraso del crecimiento intrauterino.

#### **Tratamiento agresivo (Urgencia medico-quirúrgica)**

Este tipo de tratamiento, está indicado en cualquier paciente con enfermedad hipertensiva del embarazo, como la preeclampsia severa, y la eclampsia o en cualquier caso de crisis hipertensiva como complicación de algún otro tipo de enfermedad hipertensiva asociada al embarazo.

Aunque casi todos los embarazos afectados por preeclampsia tiene buena evolución materna y fetal, pueden surgir complicaciones que pongan en peligro la vida por alteraciones funcionales de múltiples sistemas y órganos tanto de la madre como del producto.

La disfunción grave del sistema respiratorio, renal, hepático y del SNC, como consecuencia de la Preeclampsia-eclampsia, hace indispensable la atención y el tratamiento multidisciplinario intensivo.

Han surgido múltiples esquemas de tratamiento para casos de urgencia; aunque el nacimiento es lo más conveniente, hay casos en que primero se tiene que estabilizar hemodinámicamente a la paciente para poder proceder.

Los aumentos súbitos de la presión arterial hasta cifras graves, (diastólica mayor de 120 mm de Hg), se vinculan con una mayor morbi-mortalidad materna y fetal (aguda y a largo plazo). Este episodio puede causar cualquiera de las complicaciones que trataremos en el capítulo siguiente, por lo que debe de intentarse disminuir la tensión arterial hasta una cifra segura en la hora que sigue al diagnóstico.

No son convenientes las disminuciones rápidas e intensas de la tensión arterial, por la necesidad de mantener un riego placentario adecuado. Por ello, se debe de realizar una vigilancia adecuada y continua del feto durante la administración de antihipertensivos.

En estas situaciones, el tratamiento apropiado comprende el uso de medicamentos parenterales para evitar las convulsiones o tratarlas y controlar la presión arterial para después iniciar el tratamiento de preeclampsia o la operación cesárea.

Dentro de la lista de medicamentos con la que se cuenta voy a mencionar los que más se utilizan en la actualidad.

#### Anticonvulsivantes

El MgSO<sub>4</sub> (Sulfato de Mg), se promovió para el control de las convulsiones eclápticas desde 1933, pero esto sigue siendo empírico. Posteriormente se negaron a utilizarlo ya que no era un fármaco que se utilizara como anticonvulsivante. Puesto que la fisiopatología del trastorno no se conoce por completo, hay poca duda en cuanto a la controversia vinculada con los esquemas terapéuticos. El magnesio compete con el calcio por los conductos iónicos y puede tener efectos favorables disminuyendo la excitabilidad celular al mínimo. Además tal vez altera la producción de prostaglandina en las células endoteliales e inhiba la agregación plaquetaria.

Así, los iones de Mg tienen efecto antivasospástico similar al de los bloqueadores de las vías de Calcio y de esta manera previenen la eclampsia.

La vía de administración es intravenosa o intramuscular:

Dosis intravenosa:

IMPREGNACION: 4 gramos en 20 minutos.  
MANTENIMIENTO: 1-2 gramos cada hora hasta 12 a 72 horas post-parto.

En caso de convulsiones se puede administrar 4g intravenoso en 5 minutos.

Dosis intramuscular:

IMPREGNACION: 10 gramos. 5 gramos en cada nalga.  
MANTENIMIENTO: 5 gramos cada 4 horas alternando glúteos y continuar hasta 12-72 horas post-pato.

Cuando se utiliza MgSO<sub>4</sub>, en la paciente se deben de vigilar signos de toxicidad:

- 1.- Ausencia del reflejo patelar que ocurre con concentraciones séricas de 4-5 meq/litro.
- 2.- Depresión respiratoria, (menos de 14 respiraciones por minuto), que ocurre con concentraciones séricas de 10-12 meq/litro.
- 3.- Signos de cardiotoxicidad, como aumento de tiempo en la conducción con prolongación del intervalo PR, QRS y QT, lo cual puede ocurrir con concentraciones séricas mayores de 12 meq/litro. Ocurre paro cardíaco en diástole con concentraciones séricas de más de 15 meq/litro.

Como medida preventiva siempre que se tenga una paciente bajo este esquema, se recomienda contar con una ampulita de Gluconato de calcio a la mano para inhibir la actividad del Magnesio. Se debe de monitorizar al producto con cierta regularidad ya que en ocasiones puede producirse hipermagnesemia en el producto. No se contraindica su uso durante la lactancia.

Dentro de otros efectos del sulfato de Magnesio, se encuentra la reducción de la Endotelina 1 a nivel sérico (161).

Fenitoína: Se desconoce el mecanismo preciso de acción de la Fenitoína, pero algunos estudios sugieren que puede ser resultado de su capacidad para modular el intercambio de Sodio, Calcio y Prostaglandinas. (162) Además, en el estatus epiléptico, puede ser eficaz como antihipóxico y así disminuir el edema cerebral causado por la hipoxia.

Las dosis que se recomiendan son:

Vía oral: 100 mg, dos veces al día.

Vía Intravenosa: 0.5-1 gramo en 100cc de solución fisiológica a 50 mg/minuto.

Es de importancia indicar que la fenitoína, tiende a unirse a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, en mujeres con preeclampsia grave que quizá tengan hipoalbuminemia o hipoproteïnemia marcadas, se debe tener en consideración este hecho.

No se han observado efectos neonatales adversos. A pesar de no tener tanta utilización, existen ciertas ventajas sobre el Sulfato de Magnesio, como:

- Eficacia comprobada como fármaco antiepiléptico.
- Ausencia de actividad tocolítica.
- Mejor tolerancia de la paciente.
- Vida media prolongada.
- No afecta la frecuencia cardíaca fetal ni tono fetal.
- Dosificación oral.

Sigue siendo fármaco de segunda línea para la paciente preecláptica-ecláptica.

**Diacepam:** Es una benzodiacepina que inhibe la propagación de la actividad convulsiva sin suprimir el foco. (163) En cuanto a la preeclampsia-eclampsia, la vida media de sus metabolitos pueden deprimir la respiración neonatal y causar hipotonicidad cuando el parto ocurre poco después de la administración de este.

Puede ser administrado por vía intramuscular o intravenosa a dosis de:

Intravenosa: 5mg en 1 minuto, y se puede repetir en 4 ocasiones cada 5 minutos.  
(máximo 20 mg).

Intramuscular: 10mg en el glúteo y luego 5 mg cada 5 minutos.

No se recomienda para uso obstétrico, ya que se asocia a malformaciones congénitas cuando se toma en el primer trimestre del embarazo.

Se han demostrado niveles tóxicos en el neonato hasta 3 semanas después del parto. Puede cursar con hipotermia y no se utiliza en la lactancia.

Como se puede ver el diacepam es útil sólo en casos de convulsión presente, ya que actúa en 5 minutos inhibiendo hasta el 85% de la crisis.

#### Antihipertensivos

Los medicamentos antihipertensivos que se utilizan en urgencias hipertensivas son varios, dentro de los que destacan:

**Hidralacina:** Su mecanismo de acción ya se describió previamente, la dosis intravenosa es de 5 mg con control de la presión cada 5 minutos. Se puede administrar cada 20 o 30 minutos y así sucesivamente hasta 300 mg como dosis tope. No se han demostrado efectos adversos en el feto y neonato. Se deben de vigilar durante su administración signos de cuadro lúpico. Se puede observar taquicardia y cefalea en la paciente.

**Diazóxido:** Es un dilatador arteriolar, por lo tanto un antihipertensivo muy potente si se administra intravenoso. Actúa directamente alterando la receptividad del músculo liso arteriolar y produciendo una caída de la resistencia vascular periférica. Puede producir retención de sodio, y se debe de utilizar junto con un diurético.

Al administrar el diazóxido, ocurre un aumento en la frecuencia cardíaca y en el volumen minuto a causa de la respuesta compensadora de los baroreceptores carotídeos a la caída de la presión arterial, pero no cambia el flujo renal ni la tasa de filtración glomerular.

El fármaco actúa en cuestión de 10 a 15 segundos y el efecto máximo se registra entre los 30 y 40 minutos. La dosis intravenosa es de 300 mg administrados en forma rápida (10 a 15 segundos), o en bolos de 30 a 50 mg por minuto.

Se emplea principalmente en crisis hipertensivas, y toxemia severa. Sus efectos secundarios son la inhibición del trabajo de parto y la hiperglicemia. En grandes dosis puede ocasionar sufrimiento fetal agudo y muerte intrauterina. (164) Por tal razón se debe de mantener constante vigilancia de la presión arterial durante su administración.

**Nitroprusiato de Sodio:** Es un medicamento sumamente eficaz, para el tratamiento urgente de la crisis hipertensiva. Farmacológicamente relaja el músculo liso arteriolar y venoso de manera equivalente, impidiendo la entrada y activación intracelular del Calcio.

La dosis inicial es de 0.2 microgramos por kilo por minuto. Debido a sus efectos sobre el feto, como intoxicación por Tiocianato y Cianuro, llegando incluso hasta la muerte fetal, este medicamento está contraindicado durante el embarazo, siendo utilizado minutos antes de la extracción del producto. Nuevamente pongo a consideración el riesgo/beneficio de la madre y feto. (165)

**Nifedipina:** Ya vimos sus mecanismos de acción en el capítulo previo. Se puede administrar sublingual a dosis de 10 mg teniendo un inicio de acción en 3 minutos con efecto máximo de una hora. No tiene efectos fatales y puede inhibir el trabajo de parto ya que tiene actividad tocolítica. Otro tipo de tratamiento que se utilizó durante muchos años, fue la Expansión del volumen plasmático: Este método se originó desde que se observó que el volumen plasmático, el gasto cardíaco, y la presión capilar pulmonar estaban disminuidos en las pacientes con preeclampsia. Así mismo, otros autores reportaron que la infusión de coloides disminuía la presión arterial y la resistencia vascular a pesar del incremento del volumen vascular. Sin embargo, los efectos de los coloides son por lo general transitorios, probablemente por que el árbol vascular se encuentra "debidado", mientras que la infusión de cristaloides por si solos disminuyen la presión oncótica, la cual ya se encuentra disminuida en la preeclampsia.

La expansión de volumen pudiera ocasionar edema pulmonar y/o cerebral Inmediatamente en el puerperio. Este tipo de tratamiento se utilizó de manera empírica con el propósito de vencer la resistencia vascular de la preeclampsia y evitar un estado de insuficiencia renal aguda, al que muchas pacientes llegan y el cual se resuelve en las primeras semanas del puerperio. La insuficiencia renal aguda es una complicación muy rara, incluso en la preeclampsia severa. En resumen el tratamiento de la mujer con hipertensión aguda del embarazo se puede describir en este cuadro:

Figura X.

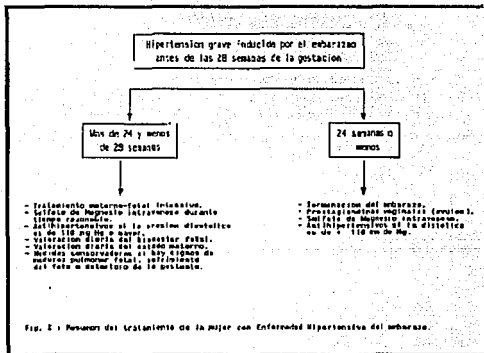


Fig. 2 - Resumen del tratamiento de la mujer con Enfermedad Hipertensiva del embarazo.

La vía de elección del nacimiento es la vaginal, siempre y cuando las condiciones maternas y fetales lo permitan, excepto en la inminencia de eclampsia. En estas pacientes el embarazo deberá interrumpirse entre las 6 y 12 horas después del contacto con la paciente, previamente estabilizada y de manera independiente de la edad gestacional y el estado del feto. En este caso la vía de elección es la abdominal y se prefiere el uso de anestesia general.

Un nuevo método para combatir la hipertensión severa inducida por el embarazo, a sido el empleo de prostaciclina mediante goteo intravenoso, procedimiento lógico, ya que tal substancia es un vasodilatador y antiplaquetario potente como se describió en capítulos previos. Su empleo es difícil, necesita ser aplicado por vía parenteral por ser inestable y su dosis es limitada por sus efectos vasodilatadores adversos. El protocolo comienza con una dosis de 1 nanogramo por kilogramo por minuto, para aumentar a 3 nanogramos por kilo por minuto. En casos graves se necesita a veces una dosis completa de 10 nanogramos por kilo por minuto, y se tiene que administrar con soluciones amortiguadoras. (167)

En conclusión hacemos hincapie en que el manejo de la preeclampsia severa o crisis hipertensiva aguda del embarazo debe ser selectivo, y realizarse solo en un centro de cuidados de tercer nivel, con instalaciones adecuadas para cuidados intensivos.

Un ejemplo del manejo de la enfermedad hipertensiva aguda del embarazo es como se demuestra en el siguiente esquema. Se debe de hacer hincapie en que cada centro hospitalario maneja de diferentes maneras a sus paciente.

## TRATAMIENTO

### CONDICION CLINICA:

I.- Hipertensión inducida por el embarazo. (leve-moderada)

a) Paciente asintomática con mejoría clínica.

b) Paciente asintomática y ausencia de mejoría.

II.- Hipertensión inducida por el embarazo severa y feto inmaduro con retraso en el

### TRATAMIENTO:

Expectante

I- Tratamiento ambulatorio

- 1: Visita al médico dos veces por semana.
- 2: Vigilancia fetal \*
- 3: Reposo en cama.
- 4: Educación de la paciente en cuanto a datos de gravedad.
- 5: Peso diario.
- 6: Monitorización casera de la presión arterial.

II- Hospitalización

- 1: Proteínas urinarias diarias.
- 2: Vigilancia fetal \*
- 3: Dieta regular.
- 4: Peso diario.
- 5: Presión arterial cada 6 h.

Definitivo

- 1: Prevenir convulsiones.
- 2: Control de la presión crecimiento intrauterino arterial.
- 3: Nacimiento por vía vaginal o cesárea dependiendo de las condiciones maternas y fetales.

III.-Hipertensión inducida  
por el embarazo severa con feto maduro

- 1: Prevenir convulsiones.
- 2: Control de la presión arterial.
- 3: Nacimiento por vía vaginal o cesárea dependiendo de las condiciones maternas y fetales.

Vigilancia fetal se define como pruebas que demuestran bienestar fetal incluyendo, aunque no limitarse a, movimientos fetales, prueba con y sin estrés y perfil biofísico.

### **EVOLUCION Y COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA AGUDA DEL EMBARAZO**

La evolución de la enfermedad hipertensiva aguda del embarazo en el 10% de los casos ocurre sin complicaciones. El resto puede presentarse con complicaciones que van, desde las que no ponen en peligro la vida, hasta las que provocan, tanto la muerte de la madre, como del producto.

Como ya describí anteriormente la patología característica en distintos órganos blanco de la enfermedad hipertensiva aguda del embarazo, me limitaré a describir las complicaciones y su reflejo en la clínica sobre la paciente.

Una de las primeras complicaciones que pueden aparecer en la EHAE es una alteración en el sistema de COAGULACION, encontrando en algunas, un cuadro que varía entre, trombocitopenia aislada (15% de las pacientes con preeclampsia-eclampsia), anemia hemolítica microangiopática (5%) y coagulación intravascular diseminada.

#### **Síndrome de HELLP**

Se ha descrito el Síndrome de HELLP en aproximadamente 10% de los casos de preeclampsia-eclampsia. Este síndrome es una forma grave de la enfermedad hipertensiva aguda del embarazo. Aunque algunos autores lo mencionan como una complicación de la misma enfermedad hipertensiva, otros autores lo toman como una subclasificación de la EHAE.

El Síndrome de HELLP se caracteriza por:

- H (Hemólisis)
- E (Elevated)
- L (Liver enzymes)
- L (Low)
- P (Plalets)

Clinicamente se observa ANEMIA, PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA ALTERADAS Y TROMBOCITOPENIA.

La presencia de este síndrome se acompaña de altas cifras de morbi-mortalidad perinatal y materna. (168) La lesión hepática clásica asociada a el síndrome de HELLP, se caracteriza por necrosis focal o periportal del parénquima hepático, en la cual se destacan depósitos de fibrina en los sinusoides, aunque de igual manera, se pueden observar estos depósitos en las pacientes preeclámpicas sin este síndrome. (169) Algunas revisiones del tema destacan la importancia de que las anomalías que se observan en el laboratorio no se correlacionan con el daño hepático que se esta provocando, por lo que hay distintas variaciones en cuanto a su tratamiento. (170)



El criterio de Sibal para el diagnóstico de este síndrome incluye los siguientes datos de laboratorio:

- 1.- Hemólisis: Definida por anomalías del frotis de sangre periférica; incremento de bilirrubina (1.2mg/100ml o más), e incremento de la Deshidrogenasa Láctica (DHL).
- 2.- Aumento de las enzimas hepáticas: Definida por cifras de Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO) > 70 U/litro, y aumento de la DHL.
- 3.- Trombocitopenia: Definida por cifras menores a 100 000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. (171)

Hasta hace poco, la mayoría de las investigaciones demostraban que el Síndrome de HELLP no era una forma de coagulopatía intravascular diseminada, por que todos los estudios de coagulación en la mayoría de las pacientes eran normales. Sin embargo, se detectaron cifras bajas de fibrinógeno y un aumento de productos de degradación de fibrina en 38% de las pacientes con el síndrome, que sugería la presencia de Coagulación Intravascular Diseminada. (172)

No se han encontrado datos de que el Síndrome de HELLP curse con un estado de CID descompensada, sin embargo, se demostró CID compensada en todas las pacientes con este síndrome, y en un pequeño porcentaje de las que presentan preeclampsia. En otra revisión de Sibal de 1990, se demostró que el síndrome puede presentarse antes del parto (69% de sus casos), así como después de el nacimiento (31%). En el grupo de postparto el inicio de las manifestaciones varió de unas cuantas horas a seis días.

La presentación clínica de este síndrome es muy variable, sin embargo, se sospecha cuando: la mujer es caucásica, multipara y muestra incremento importante de peso y edema generalizado.

La hipertensión puede estar ausente en 20% de los casos o ser leve en el 30% de ellos.

Los signos y síntomas que predominan son: náusea, vómito y cuadro de aparente origen viral. En ocasiones la paciente acude con dolor abdominal vago, dolor en flanco u hombro, ictericia, hematuria, coluria, hemorragia gastrointestinal, gingivorragia y otras molestias. Como consecuencia se puede llegar a un diagnóstico erróneo y esto culminar en complicaciones médicas y/o quirúrgicas.

Dentro de el diagnóstico diferencial de este síndrome se incluyen:

Causas gastrointestinales:

- Hepatitis viral
- Gastroenteritis
- Enfermedad vesicular
- Úlcera péptica
- Apendicitis
- Hígado graso agudo del embarazo

Nefropatías:

- Nefrolitiasis
- Pielonefritis
- Glomerulonefritis Aguda
- Síndrome Urémico Hemolítico

Inmunes y otras:

- Trombocitopenia idiopática
- Púrpura Trombocitopenica Trombótica
- Lupus Eritematoso Sistémico
- Encefalopatía

En cuanto al tratamiento hay múltiples controversias. Algunos autores consideran que su presencia es indicación para el parto inmediato, en tanto que otros recomiendan procedimientos más conservadores para prolongar el embarazo que cursa con Inmadurez fetal.

La presencia de este Síndrome no es indicación para el parto inmediato; la mujer que está lejos de un embarazo a término puede ser tratada y observada en un centro de atención terciaria. La primera prioridad es valorar el estado materno y estudiar el bienestar fetal y de acuerdo a estos parámetros tomar las medidas terapéuticas que mejor convengan.

Se describió trombocitopenia en recién nacidos de preeclámpcias. (173) La trombocitopenia también se observó en hijos de madres con Síndrome de HELLP, y su incidencia varía del 26 al 47%, aunque no parece tener relación con la trombocitopenia de la madre. Se desconoce si la disminución de las cifras plaquetarias se debe a un consumo elevado, a destrucción o a supresión de la producción plaquetaria.

En cuanto al tratamiento, también se han realizado estudios con el propósito de utilizar Intercambio de plasma fresco congelado en pacientes que persistan con cifras bajas a los diez días del postparto, llegándose a requerir hasta 3 litros de paquetes plaquetarios para lograr un aumento sostenido de cifras plaquetarias promedio a las 24, 48 y 72 horas.

Otras complicaciones de la EHAE serían las siguientes:

Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinsera, la cual sería la más frecuente, la hemorragia intracerebral, la cual es la más grave y otras como Edema Pulmonar, Necrosis Tubular Aguda, Desprendimiento de retina, Ruptura hepática y Paro cardiopulmonar.

La tasa de mortalidad perinatal publicada hasta la fecha va de un 10 a 18%. En lo que concierne a fetos vivos, al ser hospitalizados en centros de perinatología, la tasa de mortalidad disminuye al 4%. Muchas de las muertes perinatales dependen de prematuridad, retardo en el crecimiento intrauterino, asfisia, y la mayor incidencia de desprendimiento prematuro de placenta.

#### **Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinsera**

Como se describió en temas previos, la placentación en la hipertensa no ocurre de manera uniforme y normal como consecuencia de la alteración en la invasión trofoblástica, esto trae consigo una disminución en el riego del lecho útero-placentario alterando de esta forma la placentación más de lo que ya está, y pueden surgir infartos isquémicos en las vellosidades retardando así su propia proliferación. Esto produce una mayor predisposición al desprendimiento parcial y prematuro de la placenta en su sitio de implantación. Esta complicación es rara, ya que se observa en aproximadamente el 1% de todos los embarazos, pero su frecuencia aumenta hasta cuatro veces como mínimo cuando existe enfermedad hipertensiva.

Por todo lo demostrado, es de suponerse un trastorno grave en el bienestar y supervivencia del feto, por lo que el tratamiento ante esta complicación debe de ser urgente.

#### **Complicaciones Neurológicas**

Ya se mencionaron previamente las características de la paciente que desarrolla eclampsia por lo que solo me familiaré a mencionar las manifestaciones neurológicas de ésta. La complicación grave de la eclámpsica es el aumento de la presión intracraneana. Este aumento de la presión debe de considerarse en casos en que la paciente continúe en coma después de convulsionar o en aquellas con pupilas ovales y papiledema.

El accidente vascular cerebral constituye uno de los cuadros más comunes de muerte en esta patología, ya sea preeclámpsia severa o eclámpsia. En la hipertensión extrema la vasoconstricción normal compensatoria cerebral puede tornarse defectuosa y aumentar el riego sanguíneo cerebral. Como resultado

segmentos vasculares se dilatan, sufren isquemia, y elevan su permeabilidad, por lo que ocurre exudación de plasma que causa edema cerebral focal y edema de los vasos, terminando en una disminución del riego sanguíneo al cerebro.

En la EHAE, la causa más común de muerte materna, es la hemorragia cerebral, la cual ocurre en alrededor del 60% de las pacientes que fallecen por eclampsia. Las hemorragias pueden ser desde petequiales hasta hematomas grandes parenquimatosos o intraventriculares. Se ha demostrado que el aumento de la presión intracraneal se debe a la presencia de hematomas y no al edema en sí. (174)

Una causa de cefalea y convulsiones en el postparto es la trombosis cerebral. La mayoría de las veces, el trombo se forma en una vena que pasa por la corteza cerebral. La tasa de mortalidad asciende a 40% en casos de trombosis.

Si se tiene la sospecha de aumento en la presión intracraneal, está indicado hacer una tomografía craneal en busca de hematoma, tumor o contusión cerebral. Si se confirma es indispensable el tratamiento inmediato. Dado que con presiones intracraneales de más de 40 mm de Hg ocurre isquemia tisular, se recomienda la terapéutica cuando ésta exceda los 20 mm de Hg.

Protocolo en el tratamiento del aumento de la presión intracraneal:

- 1.- Elevar la porción cefálica con respecto a la cama (Semifowler de 30 a 45 grados), y conservar la cabeza en posición intermedia para mejorar el retorno venoso.
- 2.- Intubación con hiperventilación para disminuir la PaCO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub> blanco de 25 a 30 mm de Hg) y oxigenación constante.
- 3.- Corrección de hiponatremia o hipoosmolaridad, si la hay.
- 4.- Control y prevención de recurrencia de las convulsiones.
- 5.- Administración de diuréticos osmóticos, de asa o ambos.
- 6.- Extracción del líquido cefalorraquídeo si se utiliza catéter intraventricular.

La hiperventilación que causa hipocápnea, produce vasoconstricción cerebral que lleva a una disminución del volumen sanguíneo cerebral y como efecto secundario a una disminución de la presión intracraneana.

Los diuréticos osmóticos como el Manitol o la Urea, disminuyen la presión intracraneal estableciendo un gradiente osmótico entre el plasma y el cerebro, que causa paso de líquido de este último a la sangre circulante. No obstante, es necesario usar con precaución el manitol durante el embarazo, por que las fuerzas osmóticas producidas, que son beneficiosas para el aumento de la presión intracraneal, pueden causar o exacerbar el edema pulmonar y ocasionar el paso de líquido libre desde el feto.

Los diuréticos de asa, como Furozemida disminuyen el volumen intravascular y la producción de líquido cefalorraquídeo. Así mismo, también tienen efecto sinérgico con el manitol para disminuir la presión intracraneal.

#### Edema pulmonar

El edema pulmonar que puede ocurrir en la enfermedad hipertensiva del embarazo, quizá ocurre de forma secundaria a diversos mecanismos aislados o más a menudo combinados. En algunos casos inclusive puede ser yatrogena.

Algunos de los procesos que causan edema pulmonar son:

- I Disminución de la presión coloidosmótica del plasma.
  - a) Uso de gran cantidad de soluciones cristaloides.
  - b) Pérdida sanguínea durante el parto o después de él.
  - c) Pérdida de albúmina en orina y hacia el intersticio.
- II Aumento de la presión capilar pulmonar en cuña.
  - a) Sobrecarga yatrógena de líquidos.
  - b) Movilización postparto de líquido extravascular.
  - c) Insuficiencia Renal
- III Lesión capilar endotelial.
  - a) Aumento de la permeabilidad.
  - b) Aumento de la presión oncótica intersticial.
  - c) Sépsis.
- IV Disfunción Ventricular izquierda
  - a) Sistólica.
  - b) Diastólica.
  - c) Ambas.

La incidencia de Edema Pulmonar en la Enfermedad hipertensiva del embarazo es del 2 a 5 %. En cuanto al tratamiento del Edema Pulmonar, son importantes las siguientes medidas:

- 1.- Cuantificación de gases sanguíneos.
- 2.- Oxígeno suplementario.
- 3.- Ventilación con presión positiva (CPAP o Intubación).
- 4.- Disminución del Sodio de los líquidos parenterales.
- 5.- Reducción en la velocidad de infusión de líquidos.
- 6.- Catéter de Swan-Ganz.
- 7.- Diuréticos parenterales.
- 8.- Determinación de la postcarga si es necesario.
- 9.- Nitroglicerina intravenosa.

#### Insuficiencia Renal Aguda

Es una complicación muy rara de la preeclampsia- eclampsia, y su aparición suele ser resultado de Necrosis Tubular Aguda o raras veces de Necrosis Cortical Bilateral. Cuando aparece ésta, generalmente se asocia a Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinserta y Cuagulación Intravascular Diseminada. Como resultado estos embarazos tienen tasa de morbi-mortalidad fetal y materna muy elevadas. (175).

No se ha descrito mucho sobre la evolución de las pacientes que sobreviven, pero no cabe duda, que la Insuficiencia Renal Aguda en la Preeclámpsica, cursa con gran aumento de mortalidad fetal y materna. Algunas quedan confinadas a diálisis de por vida, y el resto mueren por nefropatía terminal.

Los principios terapéuticos del tratamiento de la Insuficiencia Renal aguda, incluyen cuidados de sostén y diálisis, hasta que la función renal se recupere.

La diálisis peritoneal tiene menor riesgo de hipotensión y cambios hídricos rápidos vinculados, con respecto a la hemodiálisis.

Las indicaciones para la diálisis son:

- Hipercalemia que pone en peligro la vida.
- Hipermagnesemia.
- Sobrecarga fulminante de volumen o aumento notorio de la creatinina sérica.

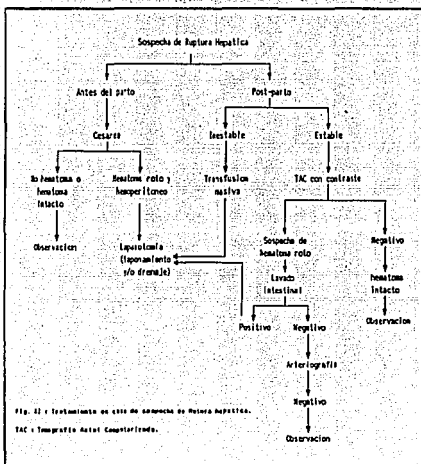
La Insuficiencia Renal Aguda, como consecuencia de Preeclampsia-eclampsia, se resuelve por completo después del parto en pacientes bien atendidas según la experiencia de Sibal.

### Rotura de Hematoma Hepático Subcapsular

Ya mencioné las alteraciones patológicas a nivel hepático en otro capítulo. Algunos autores indican que la necrosis hemorrágica hepato-celular puede ser causa de hasta el 55 % de las muertes maternas en los trastornos hipertensivos del embarazo durante el tercer trimestre. (176)

Se han encontrado hematomas hepáticos subcapsulares rotos y no rotos. La mayoría de estos asociados al Síndrome de HELLP.

Figura XI.



Estas pacientes pueden acudir al médico con varios signos y síntomas, pero ninguno es patognomónico y todos posibles en mujeres con Preeclampsia-eclampsia sin hematoma.

Las manifestaciones pueden ser, dolor epigástrico o del cuadrante superior derecho (90%), así como náusea y vómito (50%), y otros síntomas similares a un síndrome viral inespecífico.

Se cree que el dolor epigástrico o en el cuadrante superior derecho es resultado de la obstrucción de riego sanguíneo en los sinusoides hepáticos que se produce por los depósitos de fibrina. Estos hallazgos, así mismo, pueden ser la causa del aumento de las enzimas hepáticas. En raras circunstancias la afección hepática tal vez origine hemorragia intrahepática y formación subcapsular de hematoma que llevan a la rotura.

La rotura del hígado es una complicación que pone en peligro la vida, pero afortunadamente es rara en el síndrome de HELLP. En casi todos los casos afecta el lóbulo derecho y es precedida por la aparición de un hematoma parenquimatoso.

El trastorno suele ocurrir con dolor epigástrico intenso que persiste varias horas antes del colapso circulatorio.

La presencia de hematoma hepático subcapsular roto que causa choque es indicación de transfusión masiva de sangre, plasma fresco congelado y plaquetas, así como laparotomía inmediata.

Las operaciones para la intervención quirúrgica incluyen taponamiento y drenaje, ligadura de los segmentos hepáticos hemorrágicos, embolización de la arteria hepática del segmento afectado, sutura laxa de epiplón o malla quirúrgica. Inclusive con tratamiento la mortalidad materno-fetal supera el 50%.

### **Paro Cardiovascular**

Aunque raro, puede ocurrir paro cardiovascular en relación a los cambios hemodinámicos que ocurren en la enfermedad hipertensiva del embarazo. Generalmente se observan en trastornos de origen yatrógeno, debido a la intervención terapéutica como hipermagnesemia o edema pulmonar o bien a edema cerebral masivo.

La programación de una cesárea durante el paro cardiopulmonar constituye un dilema del tratamiento. Sin embargo la extracción del feto mejora los esfuerzos de reanimación, que permiten una mejor compresión torácica y ventilación, así también mejora el retorno venoso, y se facilita la reanimación farmacológica.

Las guías de tratamiento deben de incluir principios y técnicas de sostén básico. Establecer la vía respiratoria, proporcionar oxígeno así como sostén circulatorio.

Hay algunos factores que alteran la reanimación cardiopulmonar con tórax cerrado, en la embarazada:

- a) Mayor volumen sanguíneo.
- b) Mayor gasto cardíaco.
- c) Disminución en la resistencia vascular periférica (no en preeclampsia).
- d) Aumento del volumen uterino y posición supina.
- e) Disminución de la capacidad pulmonar.
- f) Compresión de la aorta y vena cava inferior.  
Disminución del retorno venoso.  
Oclusión aorto-iliaca con disminución del flujo renal y uterino.
- g) Mayor consumo de Oxígeno.
- h) Mayor velocidad de producción de metabolitos ácidos.

Algunas publicaciones sugieren que la cesárea "perimorten", realizada en los cuatro minutos siguientes al paro cardiopulmonar materno, se vincula con las tasas más altas de supervivencia materna y de recién nacidos neurológicamente intactos. (177)

### **Otras complicaciones**

#### Desprendimiento de retina

No se ha dilucidado si la preeclampsia per se sea la causa del desprendimiento, ya que se han publicado estudios donde se ha observado esta alteración en embarazos normales. (178)

(179) El desprendimiento que suele ocurrir, por lo general revierte, aunque la visión no queda indemne.

#### Convulsiones postparto

Otro dato muy importante en el que hago incapié, es el hecho de que en la eclámpsica las convulsiones pueden aparecer inclusive después del parto o cesárea. Estos datos fueron confirmados en 1994 en un estudio de pacientes que presentaron crisis convulsivas en el puerperio entre los siete días y seis semanas del mismo, por lo que en una paciente con EHAE tenemos que vigilar sus presiones y su evolución clínica posteriores al parto, y no dar por hecho que todo se resolvió en el puerperio.

Por lo tanto después del parto habrá que vigilar con cuidado a la paciente, incluyendo valoración de reflejos, presión arterial, flujos urinarios, así como la cuidadosa administración de soluciones y medicamentos parenterales. Esta vigilancia no solo debe de quedar a cargo del personal de enfermería sino que también a del médico, y debe de ser tanto en la sala de recuperación, como en la sala de puerperio durante un período mínimo de 24 a 72 hrs, período durante el cual se pueden presentar complicaciones fatales.

En los casos de Eclámpsia se ha señalado que 25% aparece en el puerperio, y por ello es indispensable la vigilancia en tal período.

Las complicaciones que más se observan en el puerperio inmediato aparte de las ya mencionadas, son la intoxicación hídrica, el edema agudo de pulmón y el deterioro de la función renal.

### PRONOSTICO

Hay muchos estudios clínicos que describen la culminación del embarazo y el pronóstico a largo plazo después de la preeclampsia.

En los informes más recientes se observó que las pacientes con antecedentes de preeclampsia y las nulíparas por igual, tiene mayor riesgo de presentar la EHAE en embarazos ulteriores (180), y mencionan además que el mayor riesgo se encuentra en aquellas que presentaron preeclampsia antes de término.

Otros autores (181), encontraron tasas de incidencia mucho mayores de preeclampsia, y mala evolución perinatal en embarazos posteriores en el grupo de preeclámplicas y eclámpicas. Además observaron que las mujeres con preeclampsia grave antes de las 30 semanas de gestación tuvieron una incidencia mucho mayor de preeclampsia en su segundo embarazo, que aquellas en las que inició a las 37 semanas de gestación o más adelante (76% contra 38%).

Otro dato importante a recalcar es que estos estudios demostraron que las mujeres con preeclampsia grave o eclampsia en su primer embarazo, tuvieron una incidencia mucho mayor de hipertensión crónica en etapas posteriores de su vida, llegando a ser de hasta el 14.8%.

Algunos casos con preeclampsia mucho antes del término, presentaron desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, cuyo riesgo aumenta en aquellas con preeclampsia grave antes de las 34 sem, y en particular en aquellas que tuvieron dicho padecimiento en el segundo trimestre (182), llegando a ser del 5 al 20%.

### CONCLUSIONES

Debido a que la Hipertensión en el embarazo, cualquiera que sea su tipo, es una causa frecuente de morbi-mortalidad materno-fetal, es de vital importancia para el obstetra conocer todo cuanto pueda acerca de este padecimiento.

Además de que no es un problema esporádico, y que su frecuencia ha aumentado a través del tiempo,

se cuenta en la actualidad con una arsenal de teorías en cuanto a su origen y etiología, así como para su tratamiento.

Con esta conclusión quiero hacer ver al médico, que la variabilidad terapéutica con la que se cuenta, en muchas ocasiones a expensas de medidas empíricas y en otras con bases médicas, se solucionará el problema en algunas pacientes, mientras que en otras ocasiones habrá refractariedad al tratamiento.

Con este tipo de patologías, nos damos cuenta de que no todas las veces hay felicidad después del parto, sino que en ocasiones el obstetra se ve en la necesidad de saber resolver enfermedades que ponen en peligro la vida de la madre y del feto.

También es importante destacar que el tratamiento debe de ser multidisciplinario, ya que la mayoría de los fármacos que se utilizan y la afección a diversos órganos de la economía que la enfermedad conlleva, no son del dominio del obstetra, y con frecuencia es necesaria la intervención de especialistas de otras áreas de la medicina.

Quiero terminar mi trabajo con el mensaje de que la enfermedad hipertensiva aguda del embarazo es un padecimiento potencialmente letal; para el cual todo médico, y no me refiero sólo al obstetra, debe de saber manejar adecuadamente y si fuese posible tratar de prevenir este tipo de padecimientos.

**"No enseñar a un hombre que está dispuesto a aprender es desaprovechar a un hombre. Enseñar a quien no está dispuesto a aprender es malgastar las palabras".**

**Confucio.**



## BIBLIOGRAFIA

### HISTORIA Y EPIDEMIOLOGIA

1. Stander HJ, Textbook of Obstetrics NY Appleton-Century-Crofts (1945), p. 599.
2. Quilligan EJ, Little AB, Ch W, et al: Pregnancy, Birth and Infant. Washington US Dep. of Heal and Human Services (1981) II p. 6.
3. Chesley LC, Cooper DA: Genetics of Hypertension in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol (1986) 93:898.
4. Instituto Nacional de Perinatología. Enfermedad Hipertensiva aguda del embarazo en Normas y procedimientos de Obstetricia y Ginecología. México DF, (1990).
5. Editorial. Treatment of Moderate hypertension in pregnancy. Br Med J (1980) 280:148.
6. Chesley LC: Hypertensive disorders in Pregnancy. NY, Appleton-Century-Crofts. (1978).
7. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL: Epidemiology of Preeclampsia and Eclampsia in the US 1979-1986. Am J Obstet Gynecol (1990) 163:460.

### HIPERTENSION EN EL EMBARAZO

8. Zuspan FP: The Hypertensive disorders of pregnancy. Report of a WHO study group. Technical Report Series 758, Geneva, WHO (1987).
9. Zuspan FP, MacGillivray I, Gant N, et al: Members of the Hypertension in Pregnancy working group. Am J Obstet Gynecol (1990) 163:1619.
10. Robert A, Joan E: Book 1th ed. Hypertension in Pregnancy, complications and delivery II, 362, (1993).
11. Villiar J, Repke J, Markush L, et al: The measuring of blood pressure during pregnancy. Am J Obstet Gynecol (1989) 161:1019.
12. MacGillivray I, Rose GA, Rimme B: Blood pressure survey in pregnancy. Clin Sc (1969) 37:395.
13. Robert A, Joan E: Book 1th ed. Hypertension in Pregnancy, complications and delivery II, 362, (1993).
14. World Health Organization Study Group: The Hypertensive disorders of pregnancy. WHO technical report series No 758. Genève: World Health Organization, (1987).

15. Instituto Nacional de Perinatología:  
Enfermedades Hipertensivas Agudas del Embarazo en Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología.  
México DF, (1990).
16. Hughes EC ed:  
Obstetric Gynecologic terminology.  
Philadelphia. Davis (1972).
17. Instituto Nacional de Perinatología:  
Enfermedades Hipertensivas Agudas del Embarazo en Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología.  
México DF, (1990).
- 18,19. Robert A, Joan E:  
Hypertension in Pregnancy, complications and delivery II.  
362, (1993).
20. Suzzane L, Barton J, Friedman S et al:  
Late postpartum eclampsia revisited.  
Obstet Gynecol (1994) 83:502.
21. Instituto Nacional de Perinatología:  
Enfermedades Hipertensivas Agudas del Embarazo en Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología.  
México DF, (1990).
22. Consensus Report:  
National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy.  
Am J Obstet Gynecol, (1990) Nov.
23. Sandra Sabatini:  
Pathophysiology of and therapeutic strategies for hypertension in pregnancy.  
Current Science, Lobbok Texas (1993).
24. Consensus Report:  
National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy.  
Am J Obstet Gynecol (1990) Nov.
25. Chesley LC, Annito JE:  
Pregnancy in the patient with hypertension disease.  
Am J Obstet Gynecol (1947) 53:372-381.
26. Gallery EDM:  
Chronic Hypertension in pregnancy.  
Aust NZ J Obstet Gynaecol (1984) 24:76-79.
27. Cunningham FG, Lindheimer MD:  
Hypertension in Pregnancy.  
N Engl J Med (1992) 326:927-932.
28. Sibai BM:  
Chronic Hypertension in Pregnancy.  
Clin Perinatol (1991) 18:833-844.
29. Adams EM, Macgillivray I:  
Long term effects of preeclampsia on blood pressure.  
Lancet (1961) 2:1373.

30. Page EW, Christianson R:  
The impact of mean arterial pressure in the middle trimester upon the outcome of pregnancy.  
J Obstet Gynecol (1976) 125:740.
31. Sibai BM:  
Chronic hypertension in Pregnancy.  
Clin Perinatol (1991) 18:833-844.
32. Weiner CP:  
The Clinical spectrum of Preeclampsia.  
Am J Kidney Dis (1987) 9:312-316.
33. Sandra Sabatini:  
Pathophysiology of and therapeutic strategies for hypertension in pregnancy.  
Current Science, Lubbock Texas (1993).
34. Fisher KA, Luger A, Spargo BH et al:  
Hypertension in Pregnancy. Clinical Pathological Correlations and Remote prognosis.  
Medicine (1981) 60:267-276.
35. Weiner CP, Kwaan et al:  
Antitrombin III activity in women with hypertension during pregnancy.  
Obstet Gynecol (1985) 65:301-6.
36. Tanfield PA, Ales KL, Resnick LM, Gartner JM:  
Hypocalciuria in preeclampsia.  
N. Engl J Med (1987) 316:715-8.

#### FISIOPATOLOGIA DE LA PREECLAMPSIA (TEORIAS)

37. Broughton PF:  
The renin-angiotensin system in normal and hypertensive pregnancies. In Rubin PC (ed): Handbook of hypertension; Hypertension in Pregnancy.  
Amsterdam, Elsevier (1988) 10:118-152.
38. Fuentes A, Goldkrand JW:  
Angiotensin converting enzyme activity in hypertensive subjects after magnesium sulfate therapy.  
Am J Obstet Gynecol (1987) 156:1375-1379.
39. Goldkrand JW, Fuentes AM:  
The relation of angiotensin converting enzyme to the induced hypertension preeclampsia syndrome.  
Am J Obstet Gynecol (1986) 154:792-800.
40. Derx FHM, Bouna BN, Tan Tjinog HL et al:  
The plasma Kallikrein-renin connection.  
Arch Int Pharm Ther suppl (1980) 165:177.
41. Derx FHM:  
Human Prorenin.  
Academic Thesis, Erasmus University, Rotterdam (1987).

42. Broughton PF:  
The renin-angiotensin system in the normal and hypertensive pregnancy.  
In Rubin PC (ed): Handbook of Hypertension: Hypertension in pregnancy.  
Amsterdam, Esvier (1988) 10:118-152.
43. Chesley LC:  
Vascular reactivity in normal and toxemic pregnancy.  
Clin Obstet Gynecol (1966) 9:871-881.
44. Ahokas RA, Mercer BM, Sibai BM:  
Enhanced endothelium derived relaxin factor activity in pregnant spontaneously rats.  
Am J Obstet Gynecol (1991) 164(Supple-SPO abstracts):242.
45. Kifor I, Dzaw VJ:  
Endothelial renin-angiotensin pathway: Evidence for intracellular synthesis and secretion of angiotensins.  
Circ Res (1987) 60:422-28.
46. Talledo OE, Chesley LC, Zuzpan FP:  
Renin-angiotensin system in normal and toxemic pregnancies III.  
Am J Obstet Gynecol (1968) 100:218-221.
47. Browne JCM, Veall N.  
The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive woman.  
J Obstet Gynaecol Br Empire (1953) 60:141-7.
48. Middeke M:  
Adrenergic receptors and hypertension in pregnancy.  
Arch Gynecol Obstet (1989) 245:244-7.
49. Taylor RN, Verma M et al:  
Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women with normal pregnancies.  
Am J Obstet Gynecol (1990) 71:1675-7.
50. Chesley LC:  
Plasma and red blood cell volumes during pregnancy.  
Am J Obstet Gynecol (1972) 112:440-450.
51. Phelan JP, Yourth DA:  
Severe preeclampsia I. Periparthum hemodinamics observations.  
Am J Obstet Gynecol (1982) 144:17-22.
52. Mabie WC, Ratts TE, Sibai BM:  
The central hemodynamics of severe preeclampsia.  
Am J Obstet Gynecol (1989) 161:1443-48.
53. Wallenburg HCS:  
Hemodynamics in hypertensive pregnancy. In Rubin PC Hypertension in Pregnancy.  
Handbook of hypertension, vol. 10 Amsterdam Elsvier (1988).
54. Bond AL, August P, Druzin M, Atlas SA:  
Atrial Natriuretic factor in normal and hypertensive pregnancy.  
Am J Obstet Gynceol (1989) 160:1112.

55. Hays PM, Cruikshanks DP, Dunn LJ:  
Plasma volume determination in normal and preeclamptic pregnancies.  
Am J Obstet Gynecol (1985) 151:958.
56. Remanathan J, Coleman P, Sibai BM:  
Anesthetic modification of hemodynamic and neuroendocrine responses to cesarean delivery in women with severe preeclampsia.  
Anesth Analog (1991) 73:772.
57. Friedman SA:  
Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins.  
Obstet Gynecol (1988) 71:122-137.
58. Koullapis EN, Nicolaides KH:  
Plasma prostanoids in pregnancy-induced hypertension.  
Br J Obstet Gynaecol (1982) 89:617-621.
59. Ylikorkala O, Pekonen F, Viinikka L:  
Renal prostacyclin and thromboxane in normotensive and preeclamptic pregnant women and their infants.  
J Clin Endocrinol Metab (1986) 63:1307-1312.
60. Wilson T:  
Raised serum gravidin levels are associated with pregnancy-induced hypertension.  
Am J Perinatol (1993) 10:168.
61. Rodgers GM, Taylor RN, Roberts JM:  
Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells.  
Am J Obstet Gynecol (1988) 159:908.
62. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN:  
Lipid peroxidation in pregnancy: New perspectives on preeclampsia.  
Am J Obstet Gynecol (1989) 161:1025.
63. Fejardo LOP:  
The complexity of endothelial cells.  
Am J Clin Pathol (1989) 92:241-250.
64. Taylor RN, Verma M:  
Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women with normal pregnancies.  
J Clin Endocrinol Metab (1990) 71:1675.
65. King AJ, Maridew PA, Brenner BM:  
Endothelin: a potent vasoactive peptide of endothelial origin.  
In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management.  
New York, Raven (1990) p.649.
66. Dekker GA, Kreeyenbrink AA, Zeeman GG et al:  
Increased plasma levels of the novel vasoconstrictor peptide endothelin in severe preeclampsia.  
Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol (1991) 40:215.

67. Kamoi K, Sudo N, Ishibashi M, Yamaf T:  
Plasma endothelin levels in patients with pregnancy induced hypertension.  
*N Engl J Med* (1990) 323:1486.
68. Greer IA, Leask R, Hodson BA, Dawers J et al:  
Endothelin elastase, and endothelial dysfunction in preeclampsia.  
*Lancet* (1991) 337:228.
69. Kloner RA, Przyklenk K, Whittaker P:  
Deleterious effects of oxygen radicals in ischemia/reperfusion.  
*Circulation* (1989) 80:1115.
70. Maseki M, Nishigaki I, Hagihara M, Tomoda Y:  
Lipid peroxide levels and lipid content of serum lipoprotein fractions of pregnant subjects with or without preeclampsia.  
*Clin Chim Acta* (1981) 115:155.
71. Gryglewski RJ, Palmer RMJ, Moncada S:  
Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxin factor.  
*Nature* (1986) 320:454.
72. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB et al:  
Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy.  
*Placenta* (1983) 4:397-413.
73. Robertson WB, Brosens I, Dixon G:  
Uteroplacental vascular pathology.  
*Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (1975) 5:47-65.
74. Tamfield PA, Ales KL, Resnick LM et al:  
Hypocalciuria in preeclampsia.  
*N Eng J Med* (1987) 316:715.
75. Asad T, Lewis SR, Yerger A, et al:  
Pathophysiology of hypocalciuria in preeclampsia; measurement of intestinal calcium absorption.  
*Obstet Gynecol* (1994) 83:739.
76. Belizan JM, Villar J:  
The relationship between calcium intake and edema proteinuria and hypertension gestosis: An hypothesis.  
*Am J Clin Nutr* (1980) 33:2202.
77. Isaacs CM, Barret PQ, Bollag W, et al:  
Dietary calcium and hypertension: Possible relationship between calcium intake and cellular calcium metabolism.  
*Clin Nutr* (1989) 8:115.
78. Buhler FR, Resink TJ:  
Platalet membrane and calcium control abnormalities in essential hypertension.  
*Am J Hypertens* (1988) 1:42.
79. Barr SM, Lees KR, Butters L et al:  
Platalet intracellular free calcium concentration in normotensive and hypertensive pregnancies in the human.  
*Clin-Sci* (1989) 76(1):67-71.

80. Kilby P, Pipkin FB, Symonds EM:  
Platalet cytosolic calcium in human pregnancy complicated by essential hypertension.  
Am J Obstet Gynecol (1993) 169(1):141-143.
81. Kilby P, Pipkin FB et al:  
Calcium and platalet in normotensive and hypertensive women pregnancy.  
J Hypertens (1992) 10(9):997-1003.
82. Robertson WB, Khong TY:  
Pathology of uteroplacental bed.  
In: Sharp F, Simmonds EM, eds. Hypertension in pregnancy.  
Ithaca, NY: Perinatology Press (1987) 101.
83. Robertson WB, Khong TY:  
Pathology of uteroplacental bed.  
In: Sharp F, Simmonds EM, eds. Hypertension in pregnancy.  
Ithaca, NY: Perinatology Press (1987) 101.
84. Greer EA, Butterworth B, Liston WA, Johnston TA et al:  
Neutrophil activation in PIH: localisation to the placental bed.  
Proceedings VII World Congress of Hypertension in pregnancy.  
Perugia, Italy. (1990) 276.
85. Feeney JG:  
Preeclampsia and changed paternity.  
In Bonnar J, McGillivray I, Symonds EM (ed): Pregnancy Hypertension.  
Baltimore University Park Press (1980) pp41-44.
86. Clouse LH, Comp PC:  
The regulation of hemostasis: the protein C system.  
N Eng J Med (1986) 314:1298.
87. Aznar J, Gilbert J, Estelles A, et al:  
Fibrinolytic activity and protein C in preeclampsia.  
Thromb Hemost (1986) 55:314.
88. Petrucchio O:  
Aetiology of preeclampsia.  
In: Studd J ed. Progress in obstetrics and gynaecology.  
Vol. 1 Edinburgh: Longman Group (1981).
89. Petrucchio O:  
Aetiology of preeclampsia.  
In: Studd J ed. Progress in obstetrics and gynaecology.  
Vol. 1 Edinburgh: Longman Group, (1981).
90. Redman CW:  
The fetal allograft.  
Fetal Medicine review (1990) 2:21.
91. Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ:  
A class I antigen, HLA-G expressed in human trophoblast.  
Science (1990) 248:220.
92. Clark DA:  
Decidua-placenta immunologic interactions.  
In: Chauat G, ed. The immunology of the fetus.  
Boca Raton, FL: CRC (1990) 161.

93. Branch WD, Robert A, Kathleen B, Digre NS, Scott JR:  
The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia.  
Obstet Gynecol (1989) 73:541-545.
94. Cooper DW:  
Immunological relationship aspects of reproduction and fertility control.  
Lancaster United Kingdom MTP press (1980) p.33.
95. Dekker GA, Kaayenbrink AA, Bast A, et al:  
Oxygen free radicals in preeclampsia.  
Am J Obstet Gynecol (1991) 164:273.
96. Goodlin RC:  
Severe preeclampsia: another greater imitator.  
Am J Obstet Gynecol (1976) 125:747.
97. Cooper DS, Brennecke SP, Wilton AN:  
Genetics of preeclampsia. Hypertension in pregnancy.  
A Review of the Worldwide literature (1993) 12:1-23.
98. Cooper DS, Brennecke SP, Wilton AN:  
Genetics of preeclampsia. Hypertension in pregnancy.  
A Review of the Worldwide literature (1993) 12:1-23.
99. Johnston N, Moodley J:  
Genetic susceptibility to eclampsia and miscarriage.  
Br J Obstet Gynaecol (1989) 96:369.
100. Hayward C, Livingstone J et al:  
An exclusion map for preeclampsia assuming autosomal recessive inheritance.  
Am J Hum Genet (1992) 50:749-57.
101. Page EW:  
On the pathogenesis of preeclampsia and eclampsia.  
Br J Obstet Gynaecol (1972) 79:883.
102. Pritchard JA, Cunningham FG, Mason RA:  
Coagulation changes in eclampsia: Their frequency and pathogenesis.  
Am J Obstet Gynecol (1976) 124(8):855-864.
103. Bern MM:  
Acquired and congenital coagulation defects encountered during pregnancy and in the fetus.  
In: Bern MM, Frigoletto FD, eds. Hematologic disorders in maternal-fetal medicine.  
New York, Wiley-Liss (1990) p.395.
104. Vaziri ND, Toohey J, Powers D, et al:  
Activation of intrinsic coagulation pathways in preeclampsia.  
A J Med (1986) 80:103.
105. Weenink GH, Borm JJ et al:  
Antithrombin III levels in normotensive and hypertensive pregnancy.  
Gynecol Obstet Invest (1983) 16:230.
106. Giles C, Inglis TC:  
Thrombocytopenia and macrothrombocytosis in gestational hypertension.  
Br J Obstet Gynaecol (1981) 88:1115-9.



107. Giles C, Inglis TC:  
Thrombocytopenia and macrothrombocytosis in gestational hypertension.  
Br J Obstet Gynaecol (1981) 88:1115-9.
108. Ahmed Y, Von Iddekinge B, Paul C et al:  
Retrospective analysis of platelet numbers and volumes in preeclampsia.  
Br J Obstet Gynaecol (1993) 100:216-20.
109. Renata H, Ogunniyi O, et al:  
Increased platelet volumen and agregation precede the onset of preeclampsia.  
Am J Obstet Gynecol (1994) 83:146.
110. Vanhoutte PM:  
Serotonergic antagonists and vascular disease.  
Cardiovascular drugs and therapy (1990) 4:7.
111. Gant NF, Worley RJ:  
Hypertension in pregnancy: Concepts and managements.  
New York appleton century-croffts (1980) pp 61-106.
112. Galdbraith RS, Korchmar ES, Piercy WN, et al:  
The clinical prediction of intrauterine growth retardation.  
Am J Obstet Gynecol (1990) 32(3):229.
113. Acien P, Lloret G et al:  
Perinatal Morbidity and mortality in pregnancy hypertensive disorders.  
Int J Gynaecol Obstet (1990) 32(3):229.
114. Sheldon RE, Peeters LH, Jones MD et al:  
Redistribution of cardiac output and oxygen delivery in the hypoxemic fetal lamb.  
Am J Obstet Gynecol (1979) 135:1071.
- 114a. Eden RE, Boehm FH:  
Assesment and care of the fetus.  
Prestice Halb, Connecticut (1990).

#### PRESENTACION CLINICA DE LA ENFERMEDAD

115. Goodlin RC:  
Beware the great imitator, severe preeclampsia.  
Contemporary Obstet Gynecol (1982) 20:215.
116. Gandhi J, Ghosh S, Pillary VT:  
Blindness and retinal changes with preeclamptic toxemia.  
NY State J Med (1978) 78:1930.
117. Arias F, Mancillas-Jimenez R:  
Hepatic fibrinogen deposits in preeclampsia.  
N Engl J Med (1976) 295:578.
118. Sibai BM, Taslimi MM et al:  
Maternal perinatal outcome associated with the sindrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia.  
Am J Obstet Gynecol (1986) 155:501-9.
119. Spargo B, McCartney CP:  
Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy.  
Arch Pathol (1959) 68:593.

120. Ferris TF, Herdson PB et al:  
Toxemia of pregnancy in sheep: A clinical and pathological study.  
J Clin Invest (1969) 48:1643.
121. Robert A:  
Hypertension in pregnancy: Complications and delivery II.  
(1993) 20:368.
122. Arulkumaran S, Gibb DM, Ranff M:  
Transient Blindness associated with pregnancy-induced hypertension: case report.  
Br J Obstet Gynaecol (1989) 92:847.
123. Robertson WB, Brosen SI, Dixon HG:  
The pathological response of the vassels of the placental bed and the hypertensive pregnancy.  
J Pathol Bacteriol (1987) 93:581.

#### DIAGNOSTICO CLINICO Y DE LABORATORIO

124. Gant NF, Chand S, Worley RJ et al:  
A clinical test useful for predicting the development acute hypertension in pregnancy.  
Am J Obstet Gynecol (1974) 120:1.
125. Pritchard JA, Cuningham FG, Mason RA:  
Coagulation changes in eclampsia. Their frequency and pathogenei.  
Am J Obstet Gynecol (1976) 124(8):855-864.
126. Chesley LC, Duffus GM:  
Preeclampsia, posterenal and renal function.  
Obstet Gynecol (1971) 38(1):1-5.
127. Tanfield PA, Ales KL, Resnick LM et al:  
Hypocalciuria in preeclampsia.  
N Engl J Med (1987) 316:715.
128. Selmosn JM, Bogert LJ:  
The uric acid content of maternal and fetal blood.  
J Biol Chem (1917) 32:63.
129. Fay RA, Bromham DR, Brooks JA et al:  
Platalets and uric acid in the prediction of preeclampsia.  
Am J Obstet Gynecol (1985) 152:1038.
130. Cunninham FG, McDonald PC, Gant NF:  
Williams obstetrics ed.18.  
Norwalk, Appleton and Lange (1989).
131. Leather HM, Humphreys DM et al:  
A controlled trail of hypotensive agents in hypertension in pregnancy.  
Lancet (1968) 2:488.
132. Consensus Report:  
National High Blood Pressure Educational Program Working Group Report on High Blood Pressure in pregnancy.  
Am J Obstet Gynecol (1990) Nov.

## DIAGNOSTICO DEL ESTADO FETAL

133. Ray M, Freeman RK, Pine S et al:  
Clinical experience with the oxytocin challenge test.  
Am J Obstet Gynecol (1972) 114:1.
134. Rayburn WF:  
Antepartum fetal assessment. Fetal activity  
monitoring.  
Clin Perinatol (1982) 9:231.
135. Van Vliet MA, Martin CB et al:  
The relationship between fetal activity and behavioral  
state and fetal breathing movements in normal and growth  
retarded fetuses.  
Am J Obstet Gynecol (1985) 153:582.
136. Grennum PA, Hobbins JC:  
The ultrasound changes in the maturing placenta and their  
relationship of fetal pulmonary maturity.  
Am J Obstet Gynecol (1985) 92:31.
137. Rutherford SE, Phelan JP et al:  
The four quadrant assessment of amniotic fluid volumen: an  
adjuvant to antepartum fetal hearth rate testing.  
Obstet Gynecol (1987) 70:353.
138. Richard F, Schifrin BS, Goupil F, et al:  
Nonstressed fetal hearth rate monitoring in the antepartum  
period.  
Am J Obstet Gynecol (1976) 126:699.
139. Devoe LD, Morrison J, Martin J et al:  
A prospective comparative study of the extended nonstress  
test and the nipple stimulation contraction stress test.  
Am J Obstet Gynecol (1987) 157:531.
140. Devoe LD, O'dell BF, Castillo RA et al:  
Metastatic pheochromocytoma in pregnancy. The fetal  
biophysical effects following antagonists.  
Obstet Gynecol (1986) 68:22.

## PREVENCION

141. Freis ED:  
Salt-volume and the prevention of hypertension.  
Circulation (1976) 53:589.
142. Epiner EA, Richards AM:  
Atrial Natruretic Peptide. An important factor in sodium  
and blood pressure regulation.  
Lancet (1989) 1:707.
143. Recommended dietary allowances ed. 10.  
Washington, DC. National Academy Press (1989).
144. Belizan JM, Villar J:  
The relationship between calcium intake and edema-  
proteinuria and hypertensive gestosis: an hypothesis.  
Am J Clin Nutr (1908) 33:2202.

145. Cruikshank DP, Chan GM, Doerrfeld D:  
Alterations in vitamin D and calcium metabolism with magnesium sulfate treatment of preeclampsia.  
Am J Obstet Gynecol (1993) 168:1170.
146. Sanchez RL, Brisones D, Kavits A et al:  
Prevention of pregnancy induced hypertension by calcium supplementation in Angiotensin II sensitive patients.  
Obstet Gynecol (1994) 84:34.
147. Lubbe WF:  
Low dose of aspirin in prevention of toxemia of pregnancy. Does it have a place?  
Drugs (1987) 34:515.
148. Zieler S, Rothman K:  
Congenital heart disease in relation to maternal use of benedictin and other drugs in early pregnancy.  
N Eng J Med (1985) 313:347.

#### TRATAMIENTO

149. Papiernik E, Kaminsky M:  
Multifactorial study of the risk of prematurity at thirty two weeks of gestation.  
J Perinatol Med (1974) 2:30.
150. Palomaki JF, Lindheimer MD:  
Sodium depletion simulating deterioration in toxemic pregnancy.  
N Engl J Med (1970) 282:88.
151. Ounsted M, Cockburn J et al:  
Maternal hypertension with superimposed preeclampsia: effects on child development at 7 1/2 years.  
Br J Obstet Gynaecol (1983) 90:644.
152. Rubin PC, Butters L, McCabe R et al:  
The influence of pregnancy on drug action: Concentration-effect modelling with propranolol.  
Clin Sci (1987) 713:47.
153. Fievet P, Esper N et al:  
Rein hypertension et grossesse.  
In: Fournier A, ed. Hypertension artérielle.  
Paris: Hermann (1992) pp. 341-96.
154. Denis J, Bruno C, et al:  
Nicardipina versis Metoprolol in the treatment of hypertension during pregnancy: A randomized comparative trial.  
Am J Obstet Gynecol (1994) 84:354.
155. Belfort MA, Corpniter RJ:  
The use of Nimodipine in a patient with eclamta color doppler demonstration of retinal artery relaxation.  
Am J Obstet Gynecol (1993) 169:204.
156. Cynthia H, Vern L:  
Reviews: Nifedipine and its indications in obstetrics and gynecology.  
Obstet Gynecol (1994) 83:118.

157. Burnier M, Biollaz J:  
Pharmacokinetic optimization of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor therapy.  
Clin Pharmacokinet (1992) 22:375-384.
158. Friedman EA, Neff RK:  
Pregnancy hypertension.  
Littleton Mass, PSG Publishing CO. Inc (1977) 1:35.
159. Burrow G, Thomas FF:  
Complicaciones Médicas durante el embarazo.  
Segunda edición (1992) p.40-41.
160. Collins R, Yusuf S, Peto R:  
Overview of randomized trials of diuretics in pregnancy.  
Br M J (1985) 290:17-23.
161. Dimitrios M, Craig S et al:  
Effect of magnesium sulfate on plasma endothelin-1 levels in normal and preeclamptic pregnancies.  
Am J Obstet Gynecol (1992) 167:1554-9.
162. Pincus JH, Hsiao K:  
Phenytoin inhibits both synaptosomal, calcium uptake, and efflux.  
Exp Neurol (1981) 74:293.
163. Browne TR, Penry JK:  
Benzodiazepines in the treatment of epilepsy: a review.  
Epilepsia (1973) 14:277.
164. Morris JA, Aree JJ, Hamilton CJ et al:  
The management of severe preeclampsia and eclampsia with intravenous diazoxide.  
Obstet Gynecol (1977) 49:675.
165. Lewis PE, Cefalo RC et al:  
Placental transfer and fetal toxicity of sodium nitropruside.  
Gynecol invest (1977) 8:46.
166. Angeli P, Chieza M et al:  
Comparasion of sublingual captopril and nifedipine in immediate treatment of hypertensive emergencies.  
Arch Intern Med (1991) 151:678.
167. Walsh SW:  
Preeclampsia: An imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production.  
Am J Obstet Gynecol (1985) 152:335.

#### EVOLUCION Y COMPLICACIONES

168. Sibai BM, Taslami MM, EL Nazer A et al:  
Maternal perinatal outcome associated with the Sd. hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia.  
Am J Obstet Gynecol (1986) 155:501.
169. Sibai BM:  
The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) much ado about nothing?.  
Am J Obstet Gynecol (1990) 162:311.

170. John RB, Thomas AA et al:  
Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP sd.  
Am J Obstet Gynecol (1992) 167:1538.
171. Sibai BM:  
The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) much ado about nothing?  
Am J Obstet Gynecol (1990) 162:311.
172. Sibai BM:  
The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) much ado about nothing?  
Am J Obstet Gynecol (1990) 162:311.
173. Pritchard JA, Cunninham FG et al:  
How often does maternal preeclampsia-eclampsia incite thrombocytopenia with fetus?  
Obstet Gynecol (1987) 69:292.
174. Michael CA:  
The control of hypertension in labor.  
Aust. NZ. Obstet Gynaecol (1972) 12:48.
175. Sibai BM, Villar MA, Mabil BC:  
Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy: pregnancy outcome and remote prognosis in thirty one consecutive cases.  
Am J Obstet Gynecol (1990) 162(3):777.
176. Noriega R, Estrada Portilla:  
Hepato-cellular hemorrhagic necrosis and subcapsular hepatic hematoma in 20 cases of hypertension in the third trimestre of pregnancy.  
Gynecol Obstet Mex (1993) 61:311.
177. Kate VL, Dotters DJ et al:  
Perimortem Cesarean delivery.  
Obstet Gynecol (1986) 68(4):571.
178. Brismar G, Schimmelpreening W:  
Bilateral exudative retinal detachment in pregnancy.  
Acta-ophthalmic-Copenh (1989) 67(6):699.
179. Singalvanin A, Dangosint N, et al:  
Retinal detachment in toxemia of pregnancy.  
J Med Assoc, Thai (1989) 72(10):597.

#### PRONOSTICO

180. Sibai BM, Mabie BC et al:  
Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: Analysis of 37 consecutive cases.  
Am J Obstet Gynecol (1987) 156:1174.
181. Lindberg S, Axelsson O, Jorner U et al:  
A prospective controlled five-years follow up study of primiparas with gestational hypertension.  
Acta Obstet Gynecol Scand (1989) 67:605.

182. Sibai BM, El Nazer A, Gonzalez Ruiz AR:  
Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravidas:  
subsequent pregnancy outcome and remote prognosis.  
Am J Obstet Gynecol (1986) 155:1011.
183. Sibai BM, Akl S, Fairlie F, Moretti M:  
A protocol for managing severe preeclampsia in the second  
trimester.  
Am J Obstet Gynecol (1990) 163:733.